

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina



**VALOR PRONÓSTICO DE LA
TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD
EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
CRÓNICA**

TESIS DOCTORAL

Rocío Carda Barrio

Madrid, 2017

**DIRECTORES: José Tuñón Fernández
Álvaro Aceña Navarro**

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todas las personas que me han ayudado en la elaboración de esta Tesis doctoral. Al Profesor José Tuñón, que me ha dado la oportunidad de participar en su equipo de investigación. Al Profesor Jerónimo Farré, por darme la oportunidad de trabajar en el Servicio que dirige. A todos mis maestros y compañeros de profesión, tanto del Hospital Clínico San Carlos, donde me formé, como de la Fundación Jiménez Díaz, dónde llevo ejerciendo esta apasionante especialidad ya más de 7 años (que rápido pasa el tiempo...). A toda mi familia, que es lo que más quiero en el mundo. A mi marido Sergio, mis hijos Diego y Clara, que me han aguantado en este tiempo y dado fuerza para terminar este trabajo. A mis padres y abuelos, que siempre me han apoyado e insistido en la importancia de realizar la tesis desde hace mucho tiempo. A mis amig@s, que siempre están ahí, sin que importe la distancia. Sin más palabras, a todos vosotros os dedico mi Tesis doctoral. Gracias.

RESUMEN

La aterosclerosis coronaria es una enfermedad con una gran prevalencia, y una gran morbilidad asociada. Su tratamiento y prevención conllevan un alto coste económico, y en los últimos años se están investigando muchos biomarcadores para intentar identificar los pacientes de más riesgo. Los nuevos tests de detección de troponina denominados de alta sensibilidad (hsTn) permiten detectar valores de esta proteína con mucha más precisión, y su disponibilidad ha permitido mejorar la información que relaciona este biomarcador con diferentes patologías. A pesar de ello, su uso en la práctica clínica diaria actualmente se limita al contexto del síndrome coronario agudo. En cardiopatía isquémica crónica, los datos disponibles son principalmente de estudios sobre poblaciones de ensayos clínicos o de pequeños trabajos, y los resultados globales no son siempre concordantes. Tampoco está claro cómo la función renal influye en la relación de la hsTn con el riesgo de eventos en el seguimiento.

En esta Tesis hemos estudiado el valor pronóstico de la hsTnI en 989 pacientes con enfermedad coronaria estable, y antecedentes de un síndrome coronario agudo. Al comienzo del estudio, en una visita ambulatoria, se extraía plasma y se registraba un conjunto de variables clínicas y de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron: la recurrencia de eventos isquémicos agudos (coronarios o cerebrovasculares), y la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte. El objetivo principal fue la combinación de los objetivos secundarios. La mediana de seguimiento fue de 5,42 (2,83-6,50) años.

La hsTnI fue detectable en el 63,9% de los pacientes. Los pacientes con hsTnI positiva eran más frecuentemente varones, hipertensos, y tenían más comorbilidades cardiológicas comparados con los pacientes con hsTnI negativa. Además eran mayores, tenían menor filtrado glomerular renal, y mayores niveles de NT-proBNP (porción terminal del péptido natriurético tipo B).

En la evolución, 118 pacientes presentaron algún evento isquémico agudo, 103 fallecieron o padecieron insuficiencia cardíaca y 194 desarrollaron el objetivo principal. En el análisis univariado los niveles de hsTnI eran predictores del riesgo de desarrollar el objetivo principal ($p=0,027$), y el objetivo de insuficiencia cardíaca o muerte ($p=0,001$), pero no de eventos isquémicos agudos. Al controlar para un gran número de variables clínicas, analíticas, otros biomarcadores (hsPCR [Proteína C reactiva de alta sensibilidad] y NT-proBNP) y los tratamientos que recibían los pacientes, los niveles de hsTnI predecían el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte ($p=0,001$), perdiendo el valor predictor del objetivo principal, debido a que no era predictor del componente de eventos isquémicos agudos. En los pacientes con filtrado glomerular estimado menor de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, la hsTnI perdía su capacidad de predecir de manera independiente la incidencia de muerte o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en los que tenían una función renal normal, la hsTnI seguía siendo predictor independiente del riesgo de desarrollar estos eventos.

En conclusión, en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, los niveles elevados de hsTnI se asocian frecuentemente con comorbilidades cardíacas. Además, son predictores independientes del desarrollo de muerte o insuficiencia cardíaca, tras controlar para múltiples variables incluyendo los niveles plasmáticos de NT-proBNP, pero no de eventos isquémicos agudos. La hsTnI pierde este valor pronóstico en el subgrupo de pacientes con función renal disminuida. No obstante, se precisan más estudios para aclarar si el uso de la hsTnI en la práctica clínica diaria puede mejorar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

ABSTRACT

Coronary atherosclerosis is highly prevalent, and has a large associated morbidity and mortality. Its treatment and prevention involve a high economic cost, and many biomarkers have been investigated in the last years, trying to identify patients at higher risk. The new high-sensitive troponin assays (hsTn) allow more accurate detection of plasma troponin, and their availability allows for a better understanding of the relationship of this biomarker with other diseases. Despite this, its use in clinical practice is currently limited to the context of the acute coronary syndrome. In stable coronary artery disease, available data came mainly from clinical trials or studies with small sample sizes, and the overall results are not always consistent. It is also unclear how renal function influences the relationship of hsTn with the risk of follow-up events.

In this work, we have studied the prognostic value of hsTnI in 989 patients with chronic coronary artery disease, and a history of a previous acute coronary syndrome. At baseline, on an outpatient visit, a complete set of clinical and treatment variables were recorded, and a venous blood sample was withdrawn. The secondary outcomes were: the recurrence of acute ischemic events (coronary or cerebrovascular), and the incidence of heart failure or death. The primary outcome was the composite of the secondary end points. The median follow-up was 5,42 (2,83-6,50) years.

The hsTnI was detectable in 63,9% of cases. Patients with positive hsTnI were more often males, and had a more frequent history of hypertension and other cardiovascular comorbidities than those with negative hsTnI. Moreover, they were older, had lower glomerular filtration rate and higher levels of NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide).

During follow-up, 118 patients developed acute ischemic events, 103 died or suffered heart failure and 194 experienced the primary end point. In the univariate analysis, hsTnI levels were associated with higher risk of developing the primary

outcome ($p=0,027$), and the endpoint of heart failure or death ($p=0,001$), but not acute ischemic events. When controlling for a large number of clinical and analytical variables (including other biomarkers as hsPCR [high sensitivity C reactive protein] and NT-proBNP), and treatments received by the patients, hsTnI levels were observed to be independent predictors of the risk of heart failure and death ($p=0,001$), but not of the primary outcome, probably because they were not associated with the component of acute ischemic events. In patients with glomerular filtration rate $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, hsTnI lost its ability to independently predict the incidence of death or heart failure. However, in those who had normal renal function, hsTnI remained independently associated with the risk of developing these events.

In conclusion, in patients with stable coronary artery disease, elevations of hsTnI are frequently associated with cardiovascular comorbidities. Moreover, they are independent predictors of the risk of heart failure or death, when controlling for a large number of variables, including NT-proBNP plasma levels, but not of the recurrence of acute ischemic events. HsTnI loses this prognostic value in the subgroup of patients with decreased renal function. However, further studies are needed to clarify whether the use of hsTnI in daily clinical practice can improve the management of patients with stable coronary artery disease.

TABLA DE ABREVIATURAS

AIT	Accidente isquémico transitorio
ARA-II	Antagonistas receptor de la angiotensina II
BNP	Péptido natriurético tipo B
CIE	Cardiopatía isquémica estable
CML	Células musculares lisas
DM	Diabetes mellitus
ERC	Enfermedad renal crónica
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FGRe	Filtrado glomerular renal estimado
HDL	Lipoproteína de alta densidad (high density lipoprotein)
HR	Hazard ratio (Riesgo relativo)
HsTn	Troponina “ultrasensible” o de alta sensibilidad
HsPCR	PCR de alta sensibilidad
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICAM	Intercellular adhesion molecule-1
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad (low density lipoprotein)
LP-PLA2	Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP	Metaloproteinasas
MPO	Mieloperoxidasa
NO	Óxido nítrico (Nitric oxide)
NT-proBNP	Porción terminal del péptido natriurético tipo B
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C Reactiva
SCA	Síndrome coronario agudo
Tn	Troponina
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
1. IMPLICACIONES DE LA ATERTROMBOSIS	10
1.1. Epidemiología de la aterosclerosis	10
1.2. Prevención de eventos cardiovasculares	16
2. FISIOPATOLOGIA DE LA ATERTROMBOSIS	19
2.1. Formación de la placa de ateroma	21
2.2. Complicación de la placa aterosclerótica	23
3. BIOMARCADORES EN LA ATERTROMBOSIS Y EN LA ENFERMEDAD CORONARIA	25
3.1. Proteína C reactiva (PCR)	26
3.2. El sistema CD40-CD40L	31
3.3. Moléculas de adhesión	32
3.4. Mieloperoxidasa (MPO)	33
3.5. Quimiocinas	34
3.6. Metaloproteinasas e inhibidor tisular de la metaloproteinasa	36
3.7. Marcadores relacionados con los lípidos y el estrés oxidativo	36
3.8. Marcadores de trombosis	37
4. TROPONINA	39
4.1. La Tn en el síndrome coronario agudo (SCA)	39
4.2. Valor pronóstico de la Tn fuera del SCA	43
5. TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD	45
6. RECAPITULACIÓN	55

HIPÓTESIS	56
OBJETIVOS	57
MÉTODOS	58
1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO BACS & BAMÍ	58
2. DISEÑO DE LA PRESENTE TESIS	59
3. DECLARACIÓN ÉTICA	61
4. ESTUDIOS ANALÍTICOS	62
5. VARIABLES ETUDIADAS Y DEFINICIÓN DE EVENTOS	62
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
RESULTADOS	66
DISCUSIÓN	86
CONCLUSIONES	94
BIBLIOGRAFÍA	95

INTRODUCCIÓN

1. IMPLICACIONES DE LA ATEROTROMBOSIS

1.1. Epidemiología de la aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica de las arterias elásticas y musculares de mediano y gran calibre que se caracteriza por un endurecimiento o pérdida de elasticidad de las mismas. La reducción progresiva de la luz del vaso, a la que en ocasiones se sobreañade el componente agudo o subagudo de la trombosis, produce una disminución del aporte sanguíneo al órgano afecto causando isquemia aguda o crónica, según la rapidez del proceso (1). Las manifestaciones clínicas más prevalentes derivadas de la aterosclerosis se deben a la afectación de las arterias coronarias (cardiopatía isquémica), cerebrales (accidente vascular cerebral), periféricas de los miembros inferiores (enfermedad arterial periférica) y renales (insuficiencia renal crónica).

La aterosclerosis es una de las lesiones que el patólogo forense encuentra con más frecuencia en su práctica diaria, como hallazgo incidental o como causa de la muerte (1). En el 99% de los casos, la cardiopatía isquémica tiene como sustrato morfológico la aterosclerosis coronaria, y la trombosis superpuesta es la causa última de la mayoría de los SCA potencialmente mortales. Las lesiones coronarias responsables contienen una mezcla variable de aterosclerosis crónica y trombosis aguda, por lo que el término más apropiado para hablar de esta entidad es la aterotrombosis. Todos estos síndromes clínicos conllevan una alta morbimortalidad.

El hecho de que la aterosclerosis es un problema de salud pública importante es conocido desde 1953 (2). Actualmente, la Organización Mundial de la Salud estima que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. En el año 2012 se calculó que 17,5 millones de personas murieron por este problema, lo que

representa el 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estos fallecimientos se estima que 7,4 millones se debieron a enfermedad coronaria y 6,7 millones a accidente vascular cerebral (3). En los países desarrollados la magnitud del problema es aún mayor. En Europa se estima que las enfermedades cardiovasculares son la causa de cerca de 4 millones de muertes al año, de las cuales más de 1,4 millones fueron en menores de 75 años y alrededor de 700.000 en menores de 65 años (lo que se consideran muertes prematuras) (4).

El término cardiopatía isquémica engloba entidades clínicas que pueden parecer muy diferentes, como el SCA o la muerte súbita y la angina estable (5,6). En el fondo no son más que diferentes facetas de esta misma enfermedad, la aterotrombosis coronaria, pero que difieren en el pronóstico: la mortalidad por causa cardiológica a los 6 meses tras haber sufrido un SCA es en torno al 5-8% (7), comparada con el 2% a los 4 años descrita en pacientes con angina estable (8).

La aterosclerosis comienza a desarrollarse en la primera infancia, con la formación de las estrías grasas, y progresa con la edad. Suele manifestarse clínicamente hacia la sexta década de la vida, pero estamos entonces ya en fases avanzadas de la enfermedad. No debemos subestimar la importancia que tiene la prevención en edades más tempranas por la elevada prevalencia de afectación subclínica de la aterosclerosis en jóvenes. Un estudio de autopsias de 760 fallecidos (de 15 a 34 años de edad) en accidentes, suicidios u homicidios objetivó la presencia de ateromatosis coronaria importante en el 2 % de los varones y en el 0% de las mujeres de 15 a 19 años de edad, y en 20 % de los varones y el 8% de las mujeres de 30 a 34 años de edad (9).

En la figura 1 se muestran las principales causas de mortalidad en España en el año 2014, en porcentaje sobre el total de fallecidos. Vemos cómo las muertes por enfermedades de sistema circulatorio (es decir la suma de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares) son proporcionalmente más frecuentes a mayor edad (10).

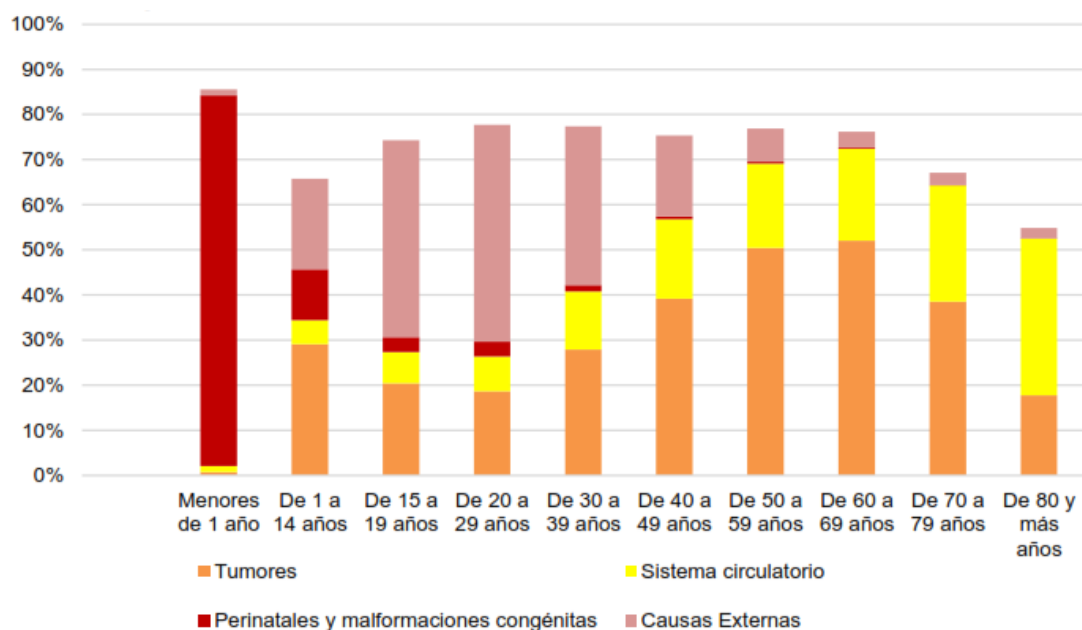


Figura 1. Principales causas de mortalidad en nuestro país en el año 2014, en porcentaje sobre el total de fallecidos (10).

En cuanto a la distribución de la enfermedad por sexos, la enfermedad coronaria es más prevalente en varones. El primer diagnóstico de enfermedad coronaria se realiza unos diez años de media antes en los hombres que en las mujeres, y los eventos coronarios agudos ocurren en la mujer hasta unos 20 años más tarde. Esto se debe al efecto protector de los estrógenos hasta la menopausia. Tras la misma se produce un fuerte incremento en la incidencia de SCA, que se multiplica por tres respecto a mujeres de la misma edad que todavía están premenopáusicas (11). En nuestro país la cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en hombres, mientras que las enfermedades cerebrovasculares lo son en las mujeres (10). Y es que en los varones predominan las manifestaciones más graves como el infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte súbita, mientras que la angina estable es la clínica más frecuente en mujeres menores de 75 años (12). En este mismo sentido se producen las diferencias en el pronóstico en ambos sexos. La tasa de mortalidad es 3 veces mayor en varones en el

grupo de 25-34 años y 1,6 veces mayor en el grupo de 75-84 años. Además, en el SCA sin elevación del segmento ST, se ha observado que a pesar de que las mujeres tienen más comorbilidades, el pronóstico es similar o incluso mejor que en los varones (13).

Por otra parte, es interesante estudiar la evolución temporal y las diferencias geográficas en la epidemiología de la enfermedad cardiovascular. En las últimas décadas la incidencia de enfermedad coronaria esta en descenso en los países desarrollados, mientras que se está incrementando sobre todo en Oriente Medio, Latinoamérica y en Extremo Oriente, aunque en menor medida. Estas diferencias regionales se explican principalmente por la diferencia en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, por las diferencias en la esperanza de vida y por las cantidades de dinero que se invierten tanto en el tratamiento como en la prevención de la enfermedad coronaria. En la figura 2 se observan las importantes diferencias en el porcentaje de muertes por enfermedad cardiovascular en el mundo.

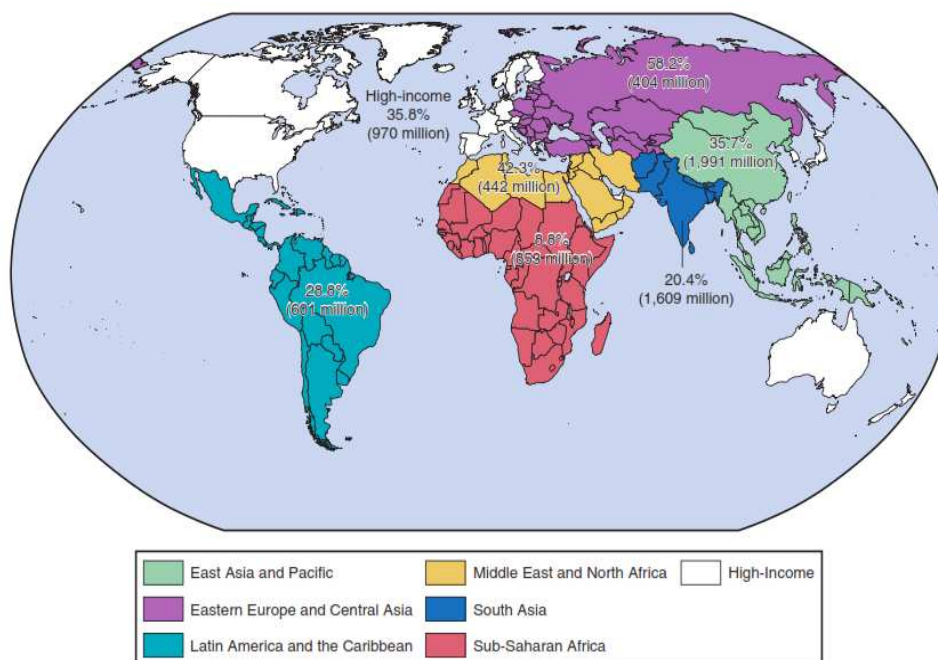


Figura 2. Muertes por enfermedades cardiovasculares como porcentaje respecto al total de fallecimientos en cada región y población total en la región (14).

Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en Estados Unidos han descendido entre un 24% y un 50% desde 1975, aunque este descenso es claramente menos acusado desde 1990. Se estima que aproximadamente el 50% de la magnitud del descenso se debe a las mejoras en el tratamiento: fármacos usados en prevención secundaria, manejo y terapias en la fase aguda del SCA, tratamiento de la insuficiencia cardiaca y mayores tasas de revascularización en la enfermedad coronaria estable. La otra mitad del descenso global de mortalidad se debería al mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, salvo la obesidad y la diabetes mellitus (DM), cuya prevalencia ha aumentado, considerándose ambos procesos los causantes de aproximadamente el 18% de la mortalidad cardiovascular (15,16). En Europa se ha observado la misma tendencia, con una reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica de un 31% desde los años sesenta, y también existen diferencias regionales, siendo peor el pronóstico en los países del centro y el este, respecto a los del norte, sur y oeste (4).

Este descenso en la mortalidad del SCA ha conllevado un importante aumento del número de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica estable. Con este diagnóstico se incluyen varios grupos de pacientes: los que han sufrido un SCA y tras la hospitalización se encuentran clínicamente estables, los pacientes que se diagnostican y tratan ambulatoriamente de angina de pecho crónica (reciben tratamiento farmacológico y eventualmente revascularización coronaria), y los pacientes diagnosticados de aterosclerosis coronaria significativa por hallazgos en pruebas complementarias, pero que hasta el momento no han tenido síntomas (isquemia silente). En cualquier caso, todos estos pacientes, que forman un grupo que puede parecer heterogéneo, comparten el hecho de tener un alto riesgo cardiovascular, y se benefician del máximo control de factores de riesgo cardiovascular con un tratamiento médico óptimo y estilo de vida (medidas higiénico-dietéticas) cardiosaludable (17,18).

La valoración de la prevalencia real de la enfermedad coronaria estable es compleja. Frecuentemente las estimaciones se realizan a través de datos de encuestas poblacionales, que posiblemente subestiman la magnitud de esta enfermedad, ya que no tienen en cuenta la isquemia silente, que según algunos estudios es mucho más frecuente de lo que parece (16,19). Se ha estimado que hasta el 10% de los varones con 2 o más factores de riesgo cardiovasculares tienen isquemia silente y que hasta el 30% de los IAM son silentes (20). Sin embargo, como la metodología es similar en todos estos tipos de encuestas, sí se pueden comparar datos de diferentes áreas geográficas y analizar la evolución temporal. En EEUU, la prevalencia de angina estaría en torno al 5,3%, mientras que en Europa sería menor, alrededor del 2-4%. En nuestro país, según datos de las encuestas de población del Instituto Nacional de Estadística, entre 2006 y 2012 se objetiva un descenso en la tasa de respuestas positivas a la pregunta sobre “antecedentes de IAM en los últimos 12 meses”, en todas las edades (16). El estudio OFRECE, publicado recientemente, estima la prevalencia de angina estable en España en mayores de 40 años mediante el cuestionario de Rose, que clasifica a los pacientes según sus respuestas a 7 preguntas tipo test en 4 grupos: sin angina, angina segura,

angina dudosa y dolor torácico atípico. La prevalencia de “angina segura” fue del 2,6%. Tras evaluación por un cardiólogo o confirmación de antecedentes de cardiopatía isquémica solo el 1,4% de los pacientes obtuvieron el diagnóstico de angina confirmada (21). Estos datos contrastan con el 7,5% y 3,5% de estudios previos en nuestro país de hace más de 10 años (22), indicando que la prevalencia de angina estable en España ha disminuido en las últimas décadas. Además es claramente inferior a la observada en Estados Unidos y Europa, lo que concuerda también con las menores tasas en general de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria características de los países mediterráneos.

Otra importante implicación de la aterosclerosis es el gran consumo de recursos que supone. Hay que incluir costes de hospitalización, de técnicas de revascularización (percutáneas y cirugía), de tratamientos farmacológicos crónicos y de dispositivos implantables, tanto en el contexto del SCA como en la fase de cardiopatía isquémica estable. Un estudio realizado en nuestro país sobre 1020 pacientes que ingresaron por un SCA entre 2003 y 2007, estimó que el coste medio hasta 2 años de seguimiento por paciente fue de 14.069 euros. El 87% de gasto fue por costes directos y el 13% por pérdida de productividad (23,24). La cardiopatía isquémica crónica está presente hasta en la mitad de las consultas de cardiología (25).

1.2. Prevención de eventos cardiovasculares

Por todo lo que como vemos supone la aterosclerosis, uno de nuestros objetivos como médicos es intentar cambiar su historia natural. Uno de los campos más convincentes de la medicina es la evidencia del papel causal de los factores de riesgo, así como la eficacia de la modificación de los mismos para disminuir la progresión y mejorar el pronóstico de la enfermedad coronaria.

El control adecuado de los factores de riesgo cardiovascular y el tratamiento médico óptimo en prevención secundaria han demostrado que reducen el riesgo de

progresión de la aterotrombosis. En nuestro país, la comparación directa de dos registros nacionales de pacientes con cardiopatía isquémica crónica realizados en 2006 y 2014 muestra que ha aumentado sustancialmente la utilización de los fármacos recomendados en prevención secundaria, y el número de sujetos con tratamiento médico óptimo se ha incrementado en todas situaciones clínicas, pasando en global del 32,5% al 49,5% (25) (Figura 3.)

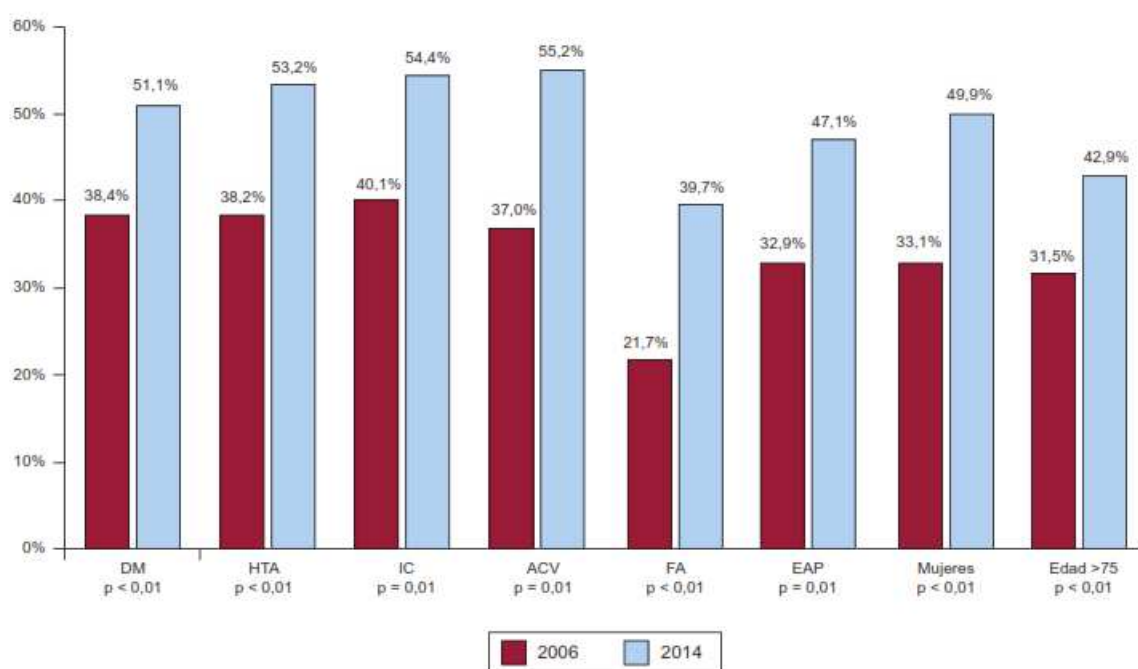


Figura 3. Diferencias en la tasa de tratamiento médico óptimo en cada registro en las principales situaciones clínicas. ACV: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca (25).

Sin embargo, estudios como el EUROASPIRE IV ponen de manifiesto que el control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes coronarios dista de ser el adecuado. Así, a los 6 meses de un evento coronario agudo y/o revascularización

coronaria el 16% de los pacientes fumaban, el 60% apenas realizaban actividad física, el 37,6% eran obesos, el 42,7% tenían la tensión arterial mal controlada (cifras > 140/90) y el 80,5% tenían un colesterol tipo lipoproteínas de baja densidad (LDL) por encima de los valores recomendados por las guías de práctica clínica (26). Estos datos sugieren que hay un amplio margen de mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular.

Por otra parte, sabemos que no todos los pacientes coronarios tienen el mismo riesgo de desarrollar un evento cardiovascular. Sin embargo, a pesar de los avances en la Medicina cardiovascular, seguimos siendo incapaces de predecir con certeza qué pacientes tienen mayor riesgo. Y esto es muy importante, porque nos permitiría concentrar los tratamientos más intensivos y los seguimientos más estrechos en los sujetos de mayor riesgo, evitando en cambio el uso de pruebas y tratamientos costosos en aquellos con bajo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.

2. FISIOPATOLOGIA DE LA ATEROTROMBOSIS

Existen diferentes clasificaciones morfológicas de la evolución de la placa de ateroma, siendo la más fácil y completa la efectuada por Virmani et al (27). En la tabla 1 se resume esta clasificación, que contempla desde las lesiones iniciales o preateroscleróticas (hiperplasia intimal o xantoma intimal) hasta las lesiones ateroscleróticas más avanzadas (hiperplasia intimal patológica, ateroma con cápsula fibrosa, nódulo calcificado y placa fibrocalcificada), que además se pueden complicar con erosión o rotura de la placa.

	DESCRIPCIÓN	TROMBOSIS
LESIÓN INICIAL (NO ATEROSCLERÓTICA)		
1. Hiperplasia intimal	Acumulación de células musculares lisas en la íntima con ausencia de lípidos o células espumosas	Ausente
2. Xantoma intimal o estrías lipídicas	Acumulación intimal de células espumosas sin núcleo necrótico o capsula fibrosa. Estas lesiones pueden desaparecer	Ausente
LESIONES ATEROSCLERÓTICAS PROGRESIVAS		
3. Hiperplasia intimal patológica (<i>Ateromatosis Juvenil</i>) .- Erosión	Células musculares lisas en una matriz rica en proteoglicanos con áreas de acumulación de lípidos extracelulares sin necrosis Trombosis luminal en contacto directo con la íntima sobre un área de endotelio ausente. Placa con las mismas características que la anterior	Ausente Trombo habitualmente mural y no oclusivo
4. Ateroma con placa fibrosa (<i>Placa estable</i>) .- Erosión	Núcleo necrótico bien formado rodeado de cápsula fibrosa Trombosis luminal en contacto directo con la íntima sobre un área de endotelio ausente, pero sin comunicación con el núcleo necrótico. Placa con las mismas características que la anterior.	Ausente Trombo habitualmente mural y no oclusivo
5. Ateroma con adelgazamiento de la capsula fibrosa. (<i>Placa vulnerable</i>) .- Rotura de la placa	Delgada capsula fibrosa infiltrada por macrófagos y linfocitos con escasas células musculares lisas y núcleo necrótico subyacente. Fibroateroma con rotura de la capsula fibrosa. Trombosis oclusiva en comunicación con el núcleo necrótico.	Ausente. Puede haber hemorragia intraplaca Trombo habitualmente oclusivo
6. Nódulo calcificado	Calcificación nodular que protruye hacia la luz a través de la capsula fibrosa. No hay endotelio en la zona ni infiltrado inflamatorio.	Trombo habitualmente no oclusivo
7. Placa fibrocalcificada	Placa rica en colágeno con estenosis significativa. Habitualmente contiene grandes áreas de calcificación con escasas células inflamatorias. Puede estar presente en núcleo necrótico.	Ausente

Tabla 1. Evolución morfológica de la lesión coronaria aterosclerótica, modificada de la clasificación de la AHA y de Virmani et al. (1)

2.1. Formación de la placa de ateroma

La disfunción endotelial es el evento inicial de la aterosclerosis y se traduce principalmente en una menor disponibilidad de óxido nítrico (NO). Esta molécula tiene una función protectora en condiciones normales: reduce la activación, adhesión y agregación plaquetaria, disminuye la contractilidad de las células musculares lisas (CML) (favoreciendo la vasodilatación), atenúa la capacidad de adhesión de los leucocitos y favorece la liberación de oxígeno a los tejidos (ver figura 4.) (28).

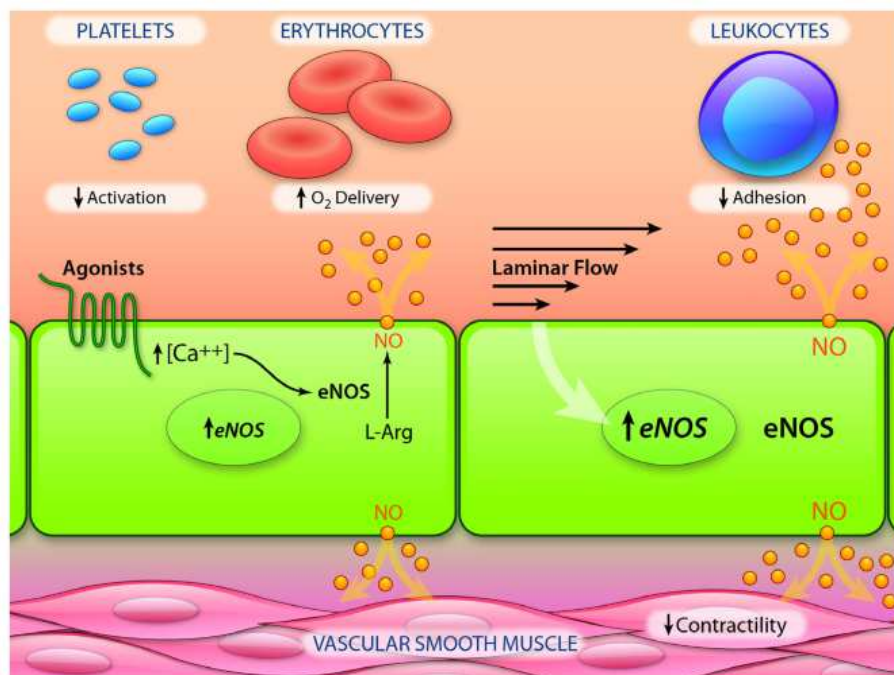


Figura 4. Acciones del NO, que se ven alteradas cuando hay disfunción endotelial (28).

Cuando hay disfunción endotelial también hay un aumento de permeabilidad vascular: la cantidad de colesterol LDL que entra en la pared del vaso excede la capacidad del sistema de transporte invertido del colesterol para devolverlo a la sangre.

Este acúmulo de LDL junto con el estrés oxidativo local aumentado activan la producción de factores de transcripción, entre los que destaca el factor nuclear kappa B, que a su vez activa moléculas de adhesión como la *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) y la *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) que favorecen la adherencia de los leucocitos al endotelio. Una vez fijados, las citoquinas quimioattractantes o quimiocinas, entre las que destaca la *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) los estimulan para que penetren en la pared vascular (5,28). En el espacio subintimal, los monocitos se transforman en macrófagos, que oxidan las LDL para después captarlas en su interior, sin mecanismo de saturación, por lo que se acaban transformando en células espumosas sobrecargadas de grasa. Finalmente estos macrófagos modificados mueren, liberando los lípidos que forman el núcleo ateromatoso y otras sustancias tóxicas capaces de dañar el endotelio.

Al dañarse el endotelio, el colágeno subyacente queda expuesto a la sangre, y este hecho junto con el estado protrombótico del endotelio disfuncionante, favorece la adhesión de plaquetas. Estas liberan más citoquinas, y factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, que inducen la proliferación y migración de CML desde la media y la adventicia, que se unen a las ya presentes en la capa intimal. Las CML producen proteínas de matriz (colágenos I y III y proteoglicanos), y junto a ellas constituyen la cápsula fibrosa, que cubre el núcleo de ateroma (5,29,30). Estas proteínas son destruidas en parte por enzimas como las metaloproteinasas (MMP). Por otra parte, en esta placa de fibroateroma puede existir calcificación, favorecida por la secreción de proteínas morfogénicas óseas o la presencia de proteínas con residuos de ácido glutámico gamma-carboxilo, que tiene capacidad de fijar el calcio y promueve la mineralización. Finalmente se produce una neoangiogénesis en la propia placa, que puede contribuir a la aterogénesis de dos maneras: por una parte supone una mayor superficie de contacto con la sangre, a través de la cual se pueden reclutar más células inflamatorias, y por otra parte puede ser el origen de hemorragias intraplaca (31).

2.2. Complicación de la placa aterosclerótica

El crecimiento de la placa determina una reducción progresiva de la luz del vaso, lo que ocasiona, en el caso de las arterias coronarias, una disminución del aporte sanguíneo al miocardio, causando isquemia aguda o crónica según la rapidez de proceso. Si la progresión es lenta (solo por crecimiento de la placa de fibroateroma), es posible el desarrollo de circulación colateral, mientras que si la progresión es rápida, se puede producir un SCA o una muerte súbita. En la vulnerabilidad de la placa están implicados varios factores: el tamaño del núcleo lipídico, el espesor de la cubierta (que es menor si se reduce la cantidad de colágeno o de las CML que lo sintetizan), el estado proinflamatorio y la capacidad de reparación de la pared vascular. Sobre una placa vulnerable, una serie de factores externos pueden ser los desencadenantes de la ruptura de la misma. Finalmente, se genera una respuesta trombótica que va a determinar la presentación clínica y el pronóstico, y que a su vez depende de la reactividad de las plaquetas circulantes y del equilibrio entre los sistemas de la coagulación y de la fibrinólisis a nivel sistémico (32).

Numerosos trabajos han demostrado la presencia de una reacción inflamatoria en las lesiones ateroscleróticas complicadas o con mayor riesgo de complicarse (29,33–35). Las placas están infiltradas por macrófagos, linfocitos T y CML activadas. Estas células segregan MMP que degradan la matriz extracelular, debilitando la cápsula fibrosa (36). Se reduce la producción de colágeno, tanto por macrófagos como por las CML, cuando son estimulados por interferón gamma. En las placas vulnerables se ha objetivado una mayor actividad del factor de transcripción NF-KB, que regula al alza la producción de MMPs. En los SCA se ha descrito un aumento de los niveles plasmáticos de moléculas inflamatorias, como las MMPs, el receptor CD40 y su ligando (CD40L, también conocido como CD154) y el grado de actividad del NF-KB (5). Por último, la trombosis coronaria aguda adyacente a la placa es la que determina una disminución del calibre de la arteria. En la mayoría de los casos (sobre todo en varones), se debe a una

rotura de la placa, quedando el trombo en continuidad con el núcleo lipídico subyacente, pero también se ha descrito la trombosis en relación con la erosión de la placa, sin rotura de la misma. En este caso sólo existe una pérdida del endotelio, que permite que el colágeno quede expuesto a la sangre y se inicie la adhesión plaquetaria (1,5,6).

3. BIOMARCADORES EN LA ATEROTROMBOSIS Y EN LA ENFERMEDAD CORONARIA

El término biomarcador (marcador biológico) fue introducido en 1989, pero no fue hasta el 2001 cuando el National Institute of Health estandarizó la definición del mismo como “una característica objetivamente medible y evaluada como indicadora de procesos biológicos normales, patológicos, o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica” (37). La diferencia entre factor de riesgo y biomarcador reside en que mientras el factor de riesgo debe estar asociado con la enfermedad y participar en la vía causal que conduce a la misma, un biomarcador está asociado estadísticamente con la enfermedad pero no tiene obligatoriamente relación con la causalidad (38). En este sentido, los marcadores biológicos en sangre han sido, y son hoy en día, objeto de numerosas publicaciones en las que se estudia su capacidad diagnóstica y pronóstica en la enfermedad coronaria aterosclerótica

Las características ideales de una prueba de laboratorio que pueda predecir el riesgo cardiovascular son las siguientes: que juegue un papel importante en la patogenia de la aterotrombosis (y que sea específico de esta enfermedad); que sea independiente de los factores de riesgo clásicos; que los niveles del producto a analizar sean estables (iguales concentraciones a lo largo del día); que se haya normalizado o estandarizado el ensayo para poder comparar resultados; que se sea un test disponible comercialmente sin un coste excesivo en tiempo y dinero (obteniéndose fácilmente de muestras de sangre u orina de manera no invasiva); y que haya demostrado relevancia preclínica y clínica en estudios en modelos celulares, animales y humanos (39,40). En la figura 5 se resumen los biomarcadores pronósticos más estudiados en la aterotrombosis, y de ellos vamos a repasar a continuación con detalle algunos de los que han sido más estudiados. Se incluyen marcadores de inflamación, de estrés oxidativo, de trombosis/fibrinólisis endógena, de proteólisis, factores relacionados con los lípidos y con el endotelio, y marcadores de predisposición genética (5,40). Queda fuera del objetivo de esta

introducción enumerar todos los biomarcadores propuestos en este campo debido a su muy elevado número.

COX-2: ciclooxigenasa 2; HGF: factor de crecimiento de hepatocitos; IL: interleucina; Lp-PLA2: fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; MMP: metaloproteinasas de matriz; NADPH oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa; ox-LDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PCR: proteína C reactiva; PIGF: factor de crecimiento placentario; PPAR: receptores de los activadores de la proliferación de peroxisomas; sE-selectina: selectina E soluble; sLFas: ligando de Fas soluble; sICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1 soluble; sVCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares-1 soluble; TGFβ: factor de crecimiento transformador beta; TIMP: inhibidor de metaloproteinasas de matriz; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; vWF: factor de von Willebrand.

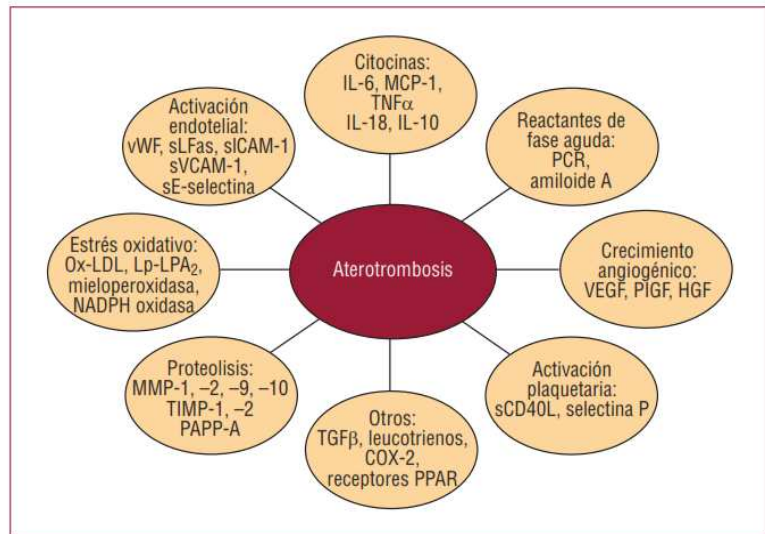


Figura 5. Algunos marcadores circulares relacionados con la aterotrombosis (40).

3.1. Proteína C reactiva (PCR)

Es el biomarcador de inflamación más extensamente estudiado en la enfermedad coronaria. Se trata de una proteína pentamérica que se sintetiza principalmente en el hígado, y cuyos niveles en sangre aumentan de una forma rápida e intensa ante una situación de “agresión”, como el daño tisular, la inflamación o la infección (41). Se ha descrito que puede colaborar en la aterotrombosis coronaria, favoreciendo tanto la formación como la desestabilización de la placa, por varios mecanismos: capacidad para unirse al LDL y favorecer su captación por los macrófagos, activación de MMP, disminución en la producción de NO, inhibición de la fibrinólisis y aumento de los niveles de endotelina (41–43). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que la PCR no es causante de aterosclerosis, y que la fuerte asociación que se ha demostrado entre este biomarcador y la enfermedad coronaria tendría otras explicaciones, como el hecho de que esté relacionado con otros factores de inflamación implicados en la enfermedad

cardiovascular, o que la cardiopatía isquémica tenga como consecuencia un aumento de los niveles de PCR (44–46).

Para predecir el riesgo cardiovascular se utilizan los test estandarizados de alta sensibilidad (hsPCR), ampliamente disponibles y que permiten detectar concentraciones por debajo de 0,3 mg/L. Niveles de PCR < 3 mg/L se presentan habitualmente en individuos asintomáticos (47), mientras que niveles > 10 mg/L se ven en procesos inflamatorios sistémicos, infecciones, traumatismos, necrosis celular masiva (IAM, cirugía), estrés y tumores. Concentraciones entre 0 y 10 mg/L se han descrito como indicadores de procesos inflamatorios crónicos en ocasiones subclínicos (daño endotelial, infección periodontal, infecciones latentes por *C. pneumoniae*, *H pylori* o citomegalovirus, etc..) (48).

En prevención primaria varios estudios han demostrado que los niveles de PCR predicen el riesgo de IAM, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica, muerte súbita y mortalidad por cualquier causa (47,49,50). Se han realizado en muchos tipos de poblaciones: varones, mujeres, pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), e incluso en minorías étnicas (39,51–54). El “Framingham Offspring Study”, evaluó los niveles de PCR en 3.006 pacientes libres de enfermedad cardiovascular y les realizó un seguimiento durante 12 años. Los sujetos con PCR > 3 mg/L comparados con lo que tenían niveles < 1mg/L, tenían significativamente más riesgo de presentar en la evolución eventos cardiacos mayores, tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales (55). Varios metaanálisis publicados en los últimos años resumen estas observaciones (56–58). En la figura 6 se muestran los resultados de un metaanálisis de 22 estudios, en los que se analizó el riesgo relativo de desarrollar enfermedad coronaria en función del nivel de PCR: los pacientes con niveles de PCR > 3 mg/L tenían un 60% más de riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que los que tenían valores < 1 mg/L (Hazard Ratio (HR) 1,6 (Intervalo de confianza (IC) del 95% de 1,43-1,78)) (57).

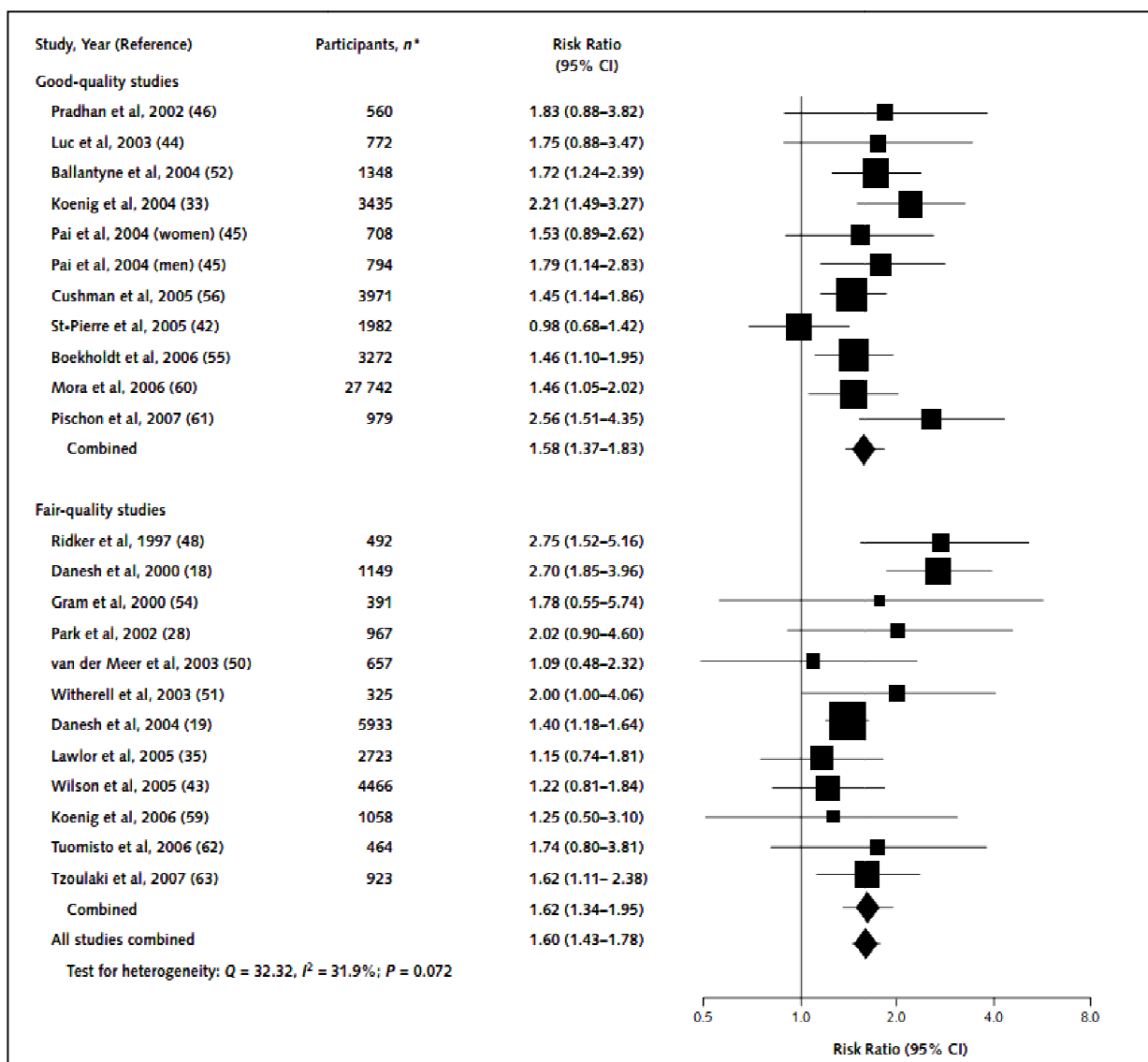


Figura 6. Riesgo relativo de desarrollar enfermedad coronaria en función de los valores de PCR: > 3 mg/L vs < 1 mg/L (57).

Sin embargo, otros muchos trabajos no corroboran estos hallazgos y sugieren que la PCR no contribuye a mejorar la valoración pronóstica que aportan los factores de riesgo clásicos, o lo hace en escasa medida (59,60). Entre estos trabajos destaca el de Danesh et al, en el que se compararon 2.459 pacientes con historia de IAM con 3.969 controles sanos (61). Con una media de seguimiento de 18 años, los pacientes con

niveles de PCR < 0,78 mg/L tenían significativamente menor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que los que tenían valores > 2 mg/L (odds ratio (OR) 1,92), pero la magnitud del efecto era claramente menor tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo clásicos y año de reclutamiento (OR 1,45).

En cuanto a los estudios en prevención secundaria, es importante diferenciar la fase aguda y la enfermedad crónica estable. Se ha descrito que una concentración > 10 mg/L en la fase aguda de un SCA sin elevación del ST predice la aparición de IAM en 3 meses de seguimiento (62). Además, tras un SCA con elevación del ST los pacientes con valores de PCR más elevados tienen un riesgo significativamente mayor de muerte o insuficiencia cardíaca a los 30 días (63), e incluso a los 2 años y tras ajustar por la presencia de factores de riesgo clásicos y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al alta (64). Sin embargo, otros trabajos con pacientes de características similares no encuentran esta relación entre los valores de PCR y el riesgo de eventos tanto a corto como a medio-largo plazo (65–67), por lo que los datos al respecto son contradictorios. También hay muchas publicaciones sobre la PCR y el riesgo de eventos en cardiopatía isquémica estable (68–71), pero los datos no se pueden comparar directamente porque los puntos de corte de PCR utilizados son diferentes en cada estudio. En 3.771 pacientes con enfermedad coronaria estable del ensayo PEACE se estudió el riesgo de muerte cardiovascular, IAM o ictus en un seguimiento a 4,8 años. Los que tenían hs-PCR > 3 mg/L presentaban mayor riesgo de eventos comparados con los que tenían valores < 1 mg/L, (HR 1,52 (IC del 95% de 1,15-2,02)) (72). Sin embargo, un estudio de nuestro grupo no demostró que la hsPCR fuera predictor independiente del desarrollo de eventos cardiovasculares en esta población (67).

Tampoco se ha demostrado que los niveles de PCR tengan relación con la extensión de la aterosclerosis, angiográficamente definida. En cualquier caso sería un marcador de vulnerabilidad de la placa o de rápida progresión de la enfermedad aterotrombótica (39,71). En este sentido existen observaciones de que la PCR se asocia

al riesgo de aterotrombosis a otros niveles, como la enfermedad cerebrovascular (73,74) y la enfermedad arterial periférica (49).

Por otra parte se ha analizado el efecto de fármacos que reducen la morbi-mortalidad coronaria sobre las concentraciones de PCR. La terapia con estatinas reduce a las 2 semanas un 15-25% los niveles de hsPCR. La intensidad del descenso del nivel de LDL se correlaciona solo modestamente con la magnitud del descenso de la PCR, lo que apoya la teoría del efecto antiinflamatorio de las estatinas, independiente del efecto hipolipemiante (69,75). En el ensayo clínico JUPITER se randomizaron a 17.802 sujetos sanos con niveles de LDL < 130 mg/dL y PCR > 2 mg/L a recibir tratamiento con rosuvastatina 20 mg al día o placebo. Se interrumpió prematuramente por beneficio clínico de los pacientes que recibían el fármaco, con una mediana de seguimiento de 1,9 años (76). Sin embargo, en el “Heart Protection Study”, que evaluó el beneficio clínico de simvastatina vs placebo en pacientes de alto riesgo cardiovascular, se objetivó reducción de eventos adversos en el grupo de simvastatina para todos los niveles de PCR, incluso en valores < 1,25 mg/L (77).

En conclusión, la PCR es el biomarcador más estudiado en el campo de aterotrombosis, aunque los resultados son contradictorios. Además no hay estudios de intervención concluyentes que demuestren que por “tratar” exclusivamente los niveles altos de PCR mejore el pronóstico, ni que su determinación rutinaria ayude a estratificar el riesgo cardiovascular mejor que los factores de riesgo clásico. Con todo ello, las guías de práctica clínica no recomiendan la determinación de rutina de la hsPCR para screening del riesgo cardiovascular en la población general y solo especifican que podría ser potencialmente útil en la práctica clínica diaria en pacientes de riesgo intermedio (78,79).

3.2. El sistema CD40-CD40L

Lo expresan muchas células implicadas en la placa de ateroma (80), y se ha visto que el CD40L se sobreexpresa en plaquetas de pacientes con un SCA (81). También en sujetos que han padecido un ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) se han detectado niveles más altos de CD40 en los monocitos y de CD40L en las plaquetas y en suero, incluso hasta 3 meses después del evento agudo (82). Un aumento del CD40L soluble predice un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en un seguimiento a 4 años, en mujeres sanas del Women's Health Study (83). En el estudio CAPTURE, en el que se evaluaba el uso de abciximab (bloqueador del receptor plaquetario IIb/IIIa) frente a placebo en pacientes con SCA sin elevación del ST que iban a ser sometidos a angioplastia, se analizaron las concentraciones de CD40L (84). Se observó que los pacientes del grupo placebo con niveles de CD40L más elevados tenían mayor riesgo de muerte o IAM no fatal a los 6 meses de seguimiento. Además, el valor predictivo del CD40L era independiente de los niveles de TnT. Por último, el abciximab reducía el riesgo de eventos principalmente en los pacientes con niveles más elevados de CD40L, probablemente por el hecho de que el CD40L confiere una mayor estabilidad al trombo cuando se une a los receptores plaquetarios IIb/IIIa (85). En el mismo sentido, el estudio OPUS-TIMI 16, también en pacientes con SCA sin elevación del ST, demuestra el valor predictor de CD40L independientemente de los niveles de PCR y TnI (86). En pacientes en hemodiálisis, el CD40L aumentado es un predictor fuerte e independiente del evento combinado de muerte u hospitalización debidos a eventos aterotrombóticos (HR 6,8 (IC del 95% de 1,64-28,26)) (87). Por otra parte, varios trabajos han mostrado que el tratamiento con estatinas reduce las concentraciones de CD40L, en algunos casos de manera independiente de su acción hipolipemiante (88–90). En cuanto a las limitaciones de este biomarcador están la falta de estandarización en las medidas de los mismos, y los datos contradictorios de algunas publicaciones que no han hallado relación del mismo con la aterosclerosis subclínica (91) o con efectos adversos tras un SCA (92).

3.3. Moléculas de adhesión

Como hemos visto en la fisiopatología, las moléculas de adhesión son clave en el reclutamiento celular al interior de la pared vascular. Se han relacionado múltiples de ellas con el proceso de aterosclerosis. Las más estudiadas son las ICAM-1 y VCAM-1, pero los datos disponibles en la actualidad no son muy alentadores, ya que se han descrito resultados contradictorios en diferentes trabajos. Por un lado, niveles elevados de ICAM-1 en poblaciones sanas se han relacionado con riesgo de padecer un evento coronario y con el desarrollo de aterosclerosis carotídea (93–95). También el estudio *Atherogene*, en población con enfermedad coronaria confirmada angiográficamente, mostró que las concentraciones de selectina E, ICAM-1 y VCAM-1 eran más elevadas en los pacientes que sufrieron eventos cardiovasculares en un seguimiento medio de 2,7 años (96). Más recientemente, la VCAM-1 se ha hallado aumentada en los pacientes con síndrome metabólico (97). Sin embargo, según los datos publicados en el estudio poblacional prospectivo *British Regional Heart Study*, sobre 5.661 varones con un seguimiento de 16 años, los niveles de ICAM-1, VCAM-1, selectina E y selectina P no añaden valor pronóstico al proporcionado por los factores de riesgo cardiovascular clásicos (98). En el mismo sentido, la relación de eventos (IAM, muerte súbita e ictus) con los niveles de ICAM-1 en pacientes coronarios estables se atenuaba mucho al corregir los resultados en el análisis multivariado con los factores de riesgo tradicionales, los niveles de HDL (lipoproteína de alta densidad (high density lipoprotein)) y triglicéridos, el índice de masa corporal, el antecedente de IAM o el grado funcional (99). Con todo esto, podemos concluir que en momento actual las moléculas de adhesión no han demostrado ser marcadores de riesgo ideales.

3.4. Mieloperoxidasa (MPO)

Es una enzima producida por los leucocitos y que se libera cuando éstos se activan. Activa las MMPs, promueve la oxidación de lipoproteínas y la degradación del NO, con lo que podría inducir inestabilidad en la placa aterosclerótica. En varios trabajos se asocia con la presencia de enfermedad coronaria y puede tener también cierto valor diagnóstico (100,101). En un estudio de 604 pacientes que acudían a urgencias por dolor torácico con sospecha de tratarse de un SCA, los niveles elevados de MPO predecían la posibilidad de que el paciente estuviera sufriendo un IAM al ingreso, así como el riesgo del evento combinado de IAM, muerte o revascularización a los 6 meses. Además, a diferencia de lo que ocurría con la PCR mantenía su valor predictivo en pacientes con TnT normal (102). También se ha evaluado este biomarcador en el ya comentado estudio CAPTURE (84). En los 547 pacientes del grupo placebo los niveles de MPO fueron indicativos del riesgo de muerte o IAM, incluso en el análisis multivariado ajustando por la presencia de factores de riesgo cardiovascular, historia previa de SCA o revascularización, niveles de TnT, PCR, recuento leucocitario y CD40L, entre otras variables. Esto sugiere que la MPO podría añadir capacidad de predicción tanto a la TnT como al CD40L. Sin embargo, a diferencia del CD40L, la MPO no predecía de manera independiente un mayor beneficio del tratamiento con abciximab. En resumen, la principal utilidad clínica de la MPO estriba en la estratificación del riesgo en pacientes con un SCA, aunque todavía es necesaria la estandarización en el manejo de las muestras y en los procedimientos analíticos (103,104). Además, falta literatura con evidencia sobre su valor pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica estable y en prevención primaria.

3.5. Quimiocinas: Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), IL-6, IL-10, IL-18

Son moléculas que controlan la entrada de leucocitos adheridos a la pared vascular al interior de la misma. Se dividen en varias familias, entre las que destacan las quimiocinas alfa y beta. Las primeras son quimiotácticas para neutrófilos y linfocitos e incluyen las IL. Las quimiocinas beta atraen monocitos, linfocitos, basófilos y eosinófilos, pero no los neutrófilos, y entre ellas destaca la MCP-1, cuyo valor diagnóstico y pronóstico en aterotrombosis se ha puesto de manifiesto en diferentes trabajos (5). En estudios animales de aterosclerosis, la MCP-1 se expresa más intensamente en la placa aterosclerótica que en el vaso sano (105,106), y la inhibición de su actividad se asocia con disminución del grosor de la capa media (107) y reducción en la formación de placa (108). En humanos se han observado niveles más elevados de MCP-1 en pacientes con enfermedad arterial periférica que en controles sanos (109). En el *Dallas Heart Study* (sobre 3.499 sujetos), la concentración de este biomarcador se asoció con la presencia de factores de riesgo clásicos, de calcificación coronaria, y con los niveles de PCR (110). Nuestro grupo también ha publicado varios trabajos sobre la MCP-1: el tratamiento con estatinas e inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAS) reduce su expresión en modelos de aterosclerosis de conejo (111); el tratamiento con atorvastatina y amlodipino reduce las concentraciones de MCP-1 en pacientes con aterosclerosis carotídea (112,113). Todas las dosis de atorvastatina disponibles disminuyen los niveles plasmáticos de MCP-1 en pacientes con alto riesgo cardiovascular (114). En un estudio realizado en 706 pacientes con cardiopatía isquémica crónica, la aparición de eventos isquémicos agudos (IAM con elevación del ST, SCA sin elevación del ST, AIT o ictus) en los 2,2 años de seguimiento se predecía de manera independiente por los niveles de MCP-1 (HR 1,442 (IC del 95% de 1,14 - 1,82)) (67). Además, recientemente hemos observado también en pacientes con cardiopatía isquémica, que los niveles de MCP-1

son predictores independientes de mayor complejidad en la enfermedad coronaria (medida como un valor de Syntax Score más elevado) (115).

La IL-6 es la principal inductora de la síntesis hepática de PCR, pero su comportamiento no es idéntico al de esta proteína. Su valor como predictor de riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad aterosclerótica clínica fue evaluado en el estudio prospectivo de cohortes ABC que incluía 2.225 pacientes de 70 a 79 años (116). Los valores de IL-6 circulante eran predictores del desarrollo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca e ictus durante un seguimiento medio de 3,6 años, incluso en sujetos sin factores de riesgo clásicos. En varones aparentemente sanos se ha comprobado que valores más elevados se asocian con riesgo de IAM en 6 años (117). También en pacientes con SCA se ha demostrado un peor pronóstico en pacientes con niveles más elevados de IL-6, como en el estudio FRISC II sobre 3.269 pacientes con SCA sin elevación del ST, en el que la IL-6 predecía mayor riesgo de muerte a los 12 meses (118,119).

Una elevada concentración de IL-8 se ha asociado de forma significativa con el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en sujetos de mediana edad (120) y también parece predecir el desarrollo de síndrome metabólico (121). Además, en el estudio PRIME que analizó 10.600 varones con enfermedad coronaria con un seguimiento de 5 años, se demostró una asociación independiente entre los niveles basales de IL-18 en plasma y la aparición de eventos coronarios (muerte coronaria, IAM o angina), tras ajustar para los factores de riesgo clásicos y los niveles de PCR (122). En el ya mencionado estudio Atherogene también se analizaron las concentraciones de IL-18 y de nuevo eran predictoras de eventos adversos y muerte cardiovascular (123). Sin embargo, las mediciones de este biomarcador son aun caras y lentas, y actualmente no se considera una buena herramienta de screening de enfermedad aterosclerótica en la población general en base a los resultados de dos grandes estudios que incluían técnicas de imagen para el diagnóstico de enfermedad subclínica (124,125).

3.6. Metaloproteinasas e inhibidor tisular de la metaloproteinasa

Las concentraciones de MMP-9 y del inhibidor tisular de la MMP-1 están significativamente aumentadas en pacientes con aterosclerosis carotídea (126) y en pacientes con enfermedad coronaria (127,128). También se ha descrito una fuerte asociación entre los niveles de MMP-9 y el riesgo de eventos cardiovasculares en sujetos sanos (129). De nuevo el estudio *Atherogene* mostró en pacientes con enfermedad coronaria que el aumento de inhibidor tisular de la MMP-1 fue un predictor independiente de muerte cardiovascular (130). La proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) es una MMP que inicialmente se identificó en el plasma de mujeres embarazadas (en las que se utiliza como predictor de riesgo de síndrome de Down), pero que posteriormente se ha visto que se expresa en ambos sexos, y que está implicada en la complicación de la placa aterosclerótica. Su presencia aumenta en placas ateromatosas rotas, que han sido responsables de un SCA (131). Según los resultados de diversos trabajos, podría ser útil para estratificar el riesgo en pacientes con un SCA, habiéndose demostrado que el nivel de esta MMP predice el riesgo de muerte o IAM en estos pacientes, incluso en el subgrupo que tenía TnT normal (132,133). Sin embargo de nuevo hay pocos datos concluyentes en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

3.7. Marcadores relacionados con los lípidos y el estrés oxidativo

La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (LP-PLA2) es una lipasa independiente del calcio secretada por leucocitos. Hidroliza los fosfolípidos en productos proaterogénicos y está asociada con las LDL circulantes y los macrófagos en la placa ateromatosa. Es un predictor sólidamente estudiado, tanto en prevención primaria como en secundaria, habiéndose demostrado una fuerte correlación entre las concentraciones de LP-PLA2 circulante y el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, incluso

después del ajuste en el análisis multivariado por los factores de riesgo tradicionales. Además la LP-PLA2 en estos trabajos es un factor de riesgo independiente de la PCR (134–136). La LP-PLA2 ha suscitado también mucho interés como diana terapéutica en la enfermedad coronaria. Se ha visto que el tratamiento con estatinas reduce los niveles de este enzima (137). La inhibición selectiva de la LP-PLA2, mediante el tratamiento con darapladib, frena la progresión de lesiones ateroscleróticas coronarias avanzadas en un modelo experimental (138). En humanos, en un estudio realizado en 330 pacientes con enfermedad coronaria documentada angiográficamente, la administración de este mismo fármaco durante 12 meses previno la expansión de núcleo necrótico (139). Sin embargo, un ensayo clínico de darapladib añadido al tratamiento médico óptimo en pacientes que habían sufrido un SCA, no mostró reducción de eventos en un seguimiento medio de 2,5 años (140). Además algún otro trabajo ha tenido resultados negativos (141), por lo que actualmente todavía no está estandarizado el uso de la LP-PLA2 en la clínica como factor pronóstico.

Otros biomarcadores relacionados con los lípidos son los anticuerpos frente a LDL oxidada, la apolipoproteína A-1 y B, las LDL pequeñas y densas, la lipoproteína A y subtipos de HDL. Algunos de ellos han demostrado ser factores predictores de aparición de eventos agudos aterotrombóticos (142), o de progresión de la aterosclerosis (143,144), pero para ninguno de ellos está recomendada la medición a gran escala en población general para determinar el riesgo de eventos (38,145,146).

3.8. Marcadores de trombosis

Como hemos visto en la fisiopatología la formación de trombo como forma de complicación de una placa aterosclerótica es la base de las consecuencias clínicas más severas. Son muchos los biomarcadores implicados en la formación del trombo, y algunos de ellos se han asociado con aumento de riesgo cardiovascular: el fibrinógeno (147,148), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (149), los factores de

coagulación XI y XII (150) y el dímero D (151). Pero el valor agregado por la determinación de estos marcadores a los scores clásicos de riesgo es bajo, son poco específicos, y de nuevo los métodos de determinación no están estandarizados, por lo que es improbable que sean útiles a corto plazo como factores predictores de riesgo coronario (152).

En conclusión, son muchos los marcadores biológicos estudiados en aterotrombosis y enfermedad coronaria, pero también quedan muchas respuestas sin contestar y muchas moléculas por descubrir. En cualquier caso, la predicción del riesgo de cardiopatía isquémica, posiblemente con la combinación de estudios de imagen y biomarcadores en sangre, es un gran reto para la investigación cardiovascular en los próximos años.

4. TROPONINA

El complejo de la Tn es una proteína globular de alto peso molecular que se localiza en el filamento fino del aparato contráctil, tanto del músculo esquelético como del miocardio. Regula la interacción o acoplamiento dependiente del calcio entre actina y miosina que se produce durante la contracción muscular. Se compone de tres subunidades denominadas TnT, TnI y TnC. La TnT fija el complejo proteico a la tropomiosina, y la empuja cuando recibe la señal de la TnC, que liga los iones de calcio. La TnI inhibe la actividad ATPasa de la miosina y la unión actina-miosina (153,154). Las isoformas cardíacas de los tres componentes son codificadas por genes diferentes, y es posible distinguirlas mediante anticuerpos monoclonales que reconocen la secuencia de aminoácidos peculiar de cada subunidad. Sin embargo, esta secuencia de aminoácidos terminales es la misma en la TnC cardíaca y la del músculo esquelético, por lo que solo la detección de la TnI y TnT cardíacas en sangre periférica es específica de lesión miocárdica (155). El daño o lesión de las células miocárdicas conlleva una ruptura de la integridad de la membrana celular: se liberan al espacio extracelular de una serie de moléculas citosólicas biológicamente activas y proteínas estructurales, entre las que destaca la Tn (ver figura 7.). La causa más frecuente de daño miocárdico es la isquemia (como consecuencia de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno), pero también se puede deber a traumatismos, tóxicos e infecciones (156).

4.1. La Tn en el SCA

Los primeros tests de detección de Tn en sangre periférica se comienzan a usar a finales de los años 80. Su generalización en la década de los 90 supuso una revolución en el diagnóstico y manejo del SCA, hasta el punto en que se actualizó la definición de IAM, que hoy en día se basa en criterios clínicos combinados con criterios bioquímicos, concretamente la elevación de la Tn (con curva de niveles) (157). Según las

recomendaciones de expertos, se considera la elevación de Tn como criterio diagnóstico de IAM cuando supera el percentil 99 de una población normal de referencia (upper reference limit [URL]. Este límite es propio de cada ensayo empleado, lo que supone diferentes valores de corte debido a la falta de estandarización de los distintos métodos analíticos (157,158).

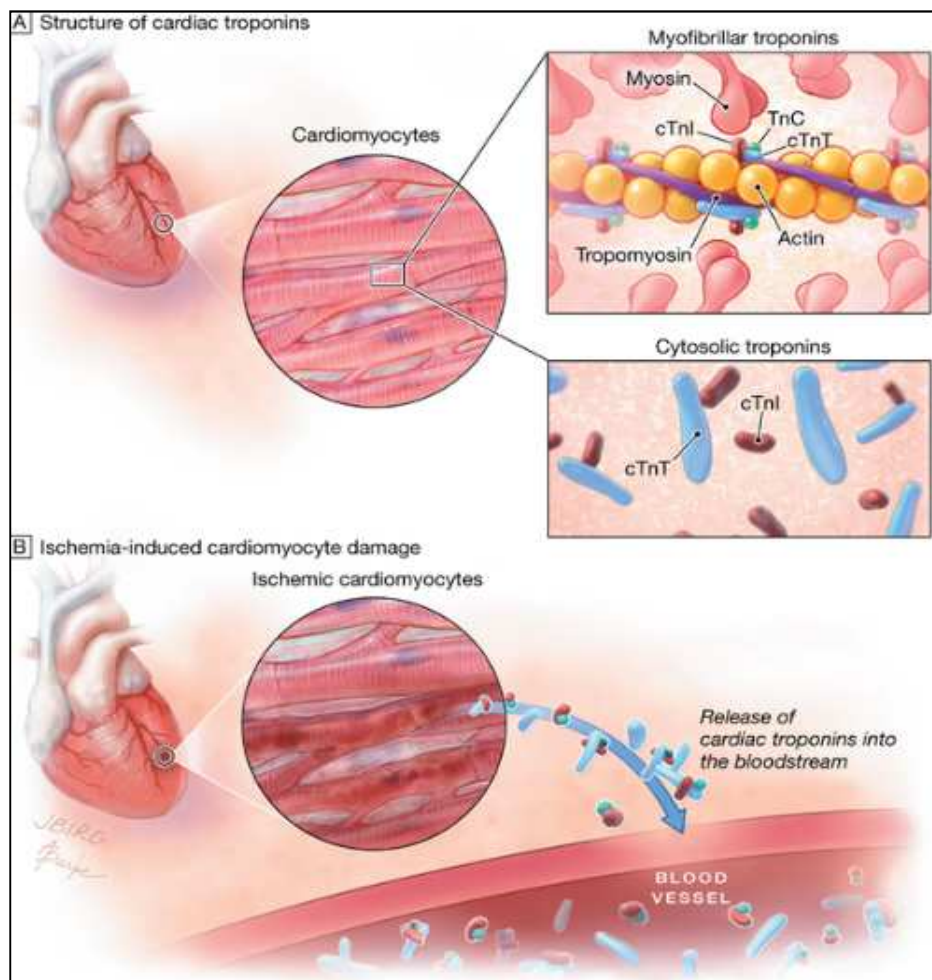


Figura 7. Estructura de la Tn cardiaca y liberación de la misma al torrente sanguíneo como consecuencia de daño miocárdico inducido por isquemia (159).

Sin embargo, la elevación de Tn en sangre no es sinónimo de daño celular irreversible, y no es específica de un mecanismo concreto de daño miocárdico como el que acontece por isquemia aguda secundaria a aterotrombosis coronaria complicada. Y

es que se detectan estas proteínas en sangre en muchas situaciones, y muy distintas entre sí: en la población general, en otras enfermedades cardíacas y en patologías sistémicas no necesariamente relacionadas con el corazón (157–165). En general se trata de pequeñas cantidades de Tn, pero sí es cierto que a mayor nivel de concentración de Tn en sangre, mayor valor predictivo positivo para diagnóstico de SCA. En la tabla 2 resumimos estas causas de elevación de la Tn fuera del contexto de la aterotrombosis coronaria.

I. ISQUEMIA MIOCÁRDICA POR DESEQUILIBRIO ENTRE EL APORTE/DEMANDA OXÍGENO	<ul style="list-style-type: none"> - taqui/bradiarritmias - disección aórtica o valvulopatía aórtica severa - miocardiopatía hipertrófica - HTA o hipotensión arterial severa (shock cardiogénico o hipovolémico) - insuficiencia respiratoria severa - anemia severa - espasmo, embolia, disfunción endotelial o vasculitis en arterias coronarias sin enfermedad aterosclerótica significativa - isquemia miocárdica en el contexto de revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica)
II. DAÑO MIOCÁRDICO DIRECTO NO RELACIONADO CON ISQUEMIA	<ul style="list-style-type: none"> - contusión cardíaca, ablación, choques eléctricos - enfermedades infiltrativas con afectación miocárdica - miocarditis, endocarditis y tumores cardíacos - drogas, venenos o fármacos cardiotóxicos (quimioterapia tipo antraciclinas y ercetpin) - rechazo agudo postrasplante cardíaco - quemaduras extensas (> 30% superficie corporal)
III. DAÑO MIOCÁRDICO INDIRECTO, MULTIFACTORIAL O POR MECANISMO INDETERMINADO	<ul style="list-style-type: none"> - ictus, hemorragias subaracnoideas - insuficiencia renal - sepsis y otras enfermedades críticas sistémicas - embolia pulmonar aguda, hipertensión pulmonar - miocardiopatía de estrés (Síndrome de Tako-Tsubo) - insuficiencia cardíaca - rabdomiolisis - ejercicio físico extenuante - hipotiroidismo - infección por VIH

HTA: hipertensión arterial; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Causas de elevación de Tn fuera del contexto de la aterotrombosis coronaria (157,158,161,166,167).

En una pequeña minoría de casos, se cree que puede ocurrir una liberación de Tn al torrente sanguíneo sin que haya necrosis de cardiomiocitos. Por ejemplo, se ha descrito que en patologías como la sepsis u otros estados de inflamación sistémica, se produce una degradación de la Tn libre en el citosol y un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, con lo que pequeños fragmentos de esta proteína pasarían a ser detectables en sangre sin que haya necesariamente muerte de la célula muscular cardíaca (168,169).

Alcalai et al estudiaron a 615 pacientes consecutivos que ingresaron en un hospital con niveles de TnT elevados (160). Solo el 53% de los ellos tuvieron un diagnóstico final de SCA. Entre las otras patologías de estos pacientes estaban arritmias, sepsis, enfermedades pulmonares y neurológicas, así como la insuficiencia renal. Este grupo tenía mayor mortalidad que los que presentaban un SCA, sugiriendo una relación entre los niveles elevados de Tn y una mayor mortalidad no coronaria. Otros muchos trabajos también han demostrado un peor pronóstico a corto o medio plazo en pacientes con aumento de Tn fuera del contexto del SCA (170–174).

El valor pronóstico de la Tn en el SCA es uno de los temas más estudiados y de los que hay mayor evidencia científica en la literatura en el campo de la cardiopatía isquémica. Ya en el año 1992, Hamm et al demostraron que, entre los pacientes con SCA y CK-MB negativa, la elevación de la TnT se asociaba a un incremento de la mortalidad hospitalaria (175). Desde entonces, muchos estudios han confirmado estos datos, demostrándose una relación entre Tn y pronóstico tanto a corto como a largo plazo, y tanto en pacientes con SCA con como sin elevación del ST. Un metaanálisis de 7 ensayos clínicos y 19 estudios de cohortes incluyó a 11.693 pacientes con SCA sin elevación del ST (176), y determinó que la elevación de la Tn confiere un riesgo aumentado en 4 veces de muerte o recurrencia de infarto. Además este riesgo es independiente de la edad, la depresión del segmento ST, y la presencia de insuficiencia cardíaca, y es consistente en todos los tipos de estudios incluidos. Por otro lado, no parece haber diferencias en los resultados en función del tipo de Tn utilizada, pues tanto

la TnT como la TnI son equivalentes en este sentido. Se ha visto en varios grandes ensayos clínicos que mayores elevaciones de Tn también se correlacionan con peor pronóstico (177–181). En el estudio FRISC (*Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*) (177), con un seguimiento medio de 3 años sobre 917 pacientes, se objetivó que la mortalidad por causa cardiovascular tenía relación con el valor máximo de TnT en las primeras 24 horas. Por todo ello la Tn está incluida, junto con otras variables clínicas, en las principales escalas para la estratificación del riesgo en el SCA, como son el TIMI risk score (182) y la escala GRACE (7). Y es que además ha servido para mejorar la asistencia de estos pacientes, ya que se ha demostrado también que los pacientes con mayor riesgo se beneficiaban de una estrategia invasiva precoz (183–185), y es lo que se recomienda hoy en día en las guías de práctica clínica (186).

4.2. Valor pronóstico de la Tn fuera del SCA

En 2006, el *Dallas Heart Study* fue el primer gran trabajo que evaluó la elevación de la Tn en la población general, concretamente en 3.557 sujetos de entre 30 y 65 años de edad, que fueron seguidos durante una media de 6,4 años (163). Se midió al inicio del estudio la concentración de TnT mediante un ensayo de tercera generación que tiene como mínimo valor detectable 0,01 ng/mL. Reportaron que el 1,15 % de los sujetos tenían niveles detectables de Tn (ajustado correspondía a una prevalencia de 0,7% en la población general). En el análisis multivariado de regresión logística, se asociaron de manera independiente a la elevación de Tn la presencia de DM, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda y ERC. En un subgrupo seleccionado de muy bajo riesgo (1060 sujetos), sin DM, hipertensión arterial (HTA), sin disfunción ventricular, hipertrofia ventricular izquierda, ERC, ni antecedente de IAM, y con índice de masa corporal < 30, ningún paciente tenía valores de Tn elevados.

El valor de la Tn también se ha estudiado en cardiopatía isquémica estable (CIE). El *Heart and Soul study* (187) es un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 989

pacientes ambulatorios con CIE, definida como antecedentes de IAM, evidencia angiográfica de estenosis > 50% en al menos una arteria coronaria, test de detección de isquemia positivo o antecedente de revascularización coronaria. El 6,2% de los pacientes tenía TnT > 0,01 ng/mL. Durante el seguimiento (4,3 años de media), 58,6% de los pacientes con TnT elevada sufrieron un evento cardiovascular (combinado de eventos isquémicos agudos, insuficiencia cardíaca, arritmias severas o muerte por causa cardiovascular), comparado con 22,5% del grupo de pacientes con TnT basal indetectable (HR 3,8 (IC del 95% de 2,6 – 5,4), $p < 0,001$). Esta asociación seguía siendo fuerte y estadísticamente significativa tras ajustar por los factores de riesgo tradicionales y los niveles de PCR. Sin embargo, cuando se incluían otros parámetros, como la disfunción ventricular, la elevación de la TnT dejaba de ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares. Con ello se deduce que esta asociación entre la elevación de Tn y el peor pronóstico parece estar relacionada con la presencia de comorbilidades cardiovasculares, que se podrían detectar con métodos diagnósticos alternativos.

5. TROPONINA DE ALTA SENSIBILIDAD (hsTn)

En los últimos 10 años se han desarrollado unos tests de detección de Tn de nueva generación, denominados de alta sensibilidad (hsTn), que permiten detectar valores de este biomarcador con mucha más precisión que los métodos clásicos. Concretamente determinan concentraciones de Tn cardiaca 5-10 veces menores que las detectadas por los métodos convencionales y con menos imprecisión analítica (166,167). Para poder ser denominado de alta sensibilidad, los expertos proponen que el método analítico debe cumplir dos criterios básicos. El primero es medir el límite superior de referencia (percentil 99) con una imprecisión analítica (coeficiente de variación) $\leq 10\%$, lo cual hace que la detección de cambios en los valores medidos en más fiable. El segundo requisito sería que el método sea capaz de detectar la Tn cardiaca en al menos el 50% de la población sana o de referencia (aunque lo ideal sería en $> 95\%$) (188). Un estudio publicado en 2012 evaluó el porcentaje de valores de Tn detectables en la misma población de referencia con 19 métodos analíticos (189). En la figura 8 se muestran los valores del percentil 99 para la mayor parte de los análisis comercializados (en los círculos), y la proporción de sujetos sanos en quienes se detectó Tn cardiaca en este estudio.

Uno de los problemas que surgen en cuanto a la fiabilidad de estos métodos de hsTn es la ausencia de recomendaciones universales sobre la forma de seleccionar a los sujetos de referencia, que queda a criterio de cada laboratorio que comercializa el ensayo. No hay consenso sobre si deben ser sujetos jóvenes y sanos, o si se deben incluir individuos de mayor edad equiparables en cuanto a edad y sexo a la población que acude a los Servicios de Urgencias. Y es que se sabe que los sujetos de mayor edad tienen valores de Tn superiores, elevaciones que son más evidentes con el uso de los métodos de alta sensibilidad (190). También se ha observado influencia del sexo, ya que las mujeres presentan valores de hsTn menores que los varones, por lo que si se

utiliza un límite de referencia obtenido solo de varones se podría no detectar elevaciones patológicas en algún caso de pacientes mujeres.

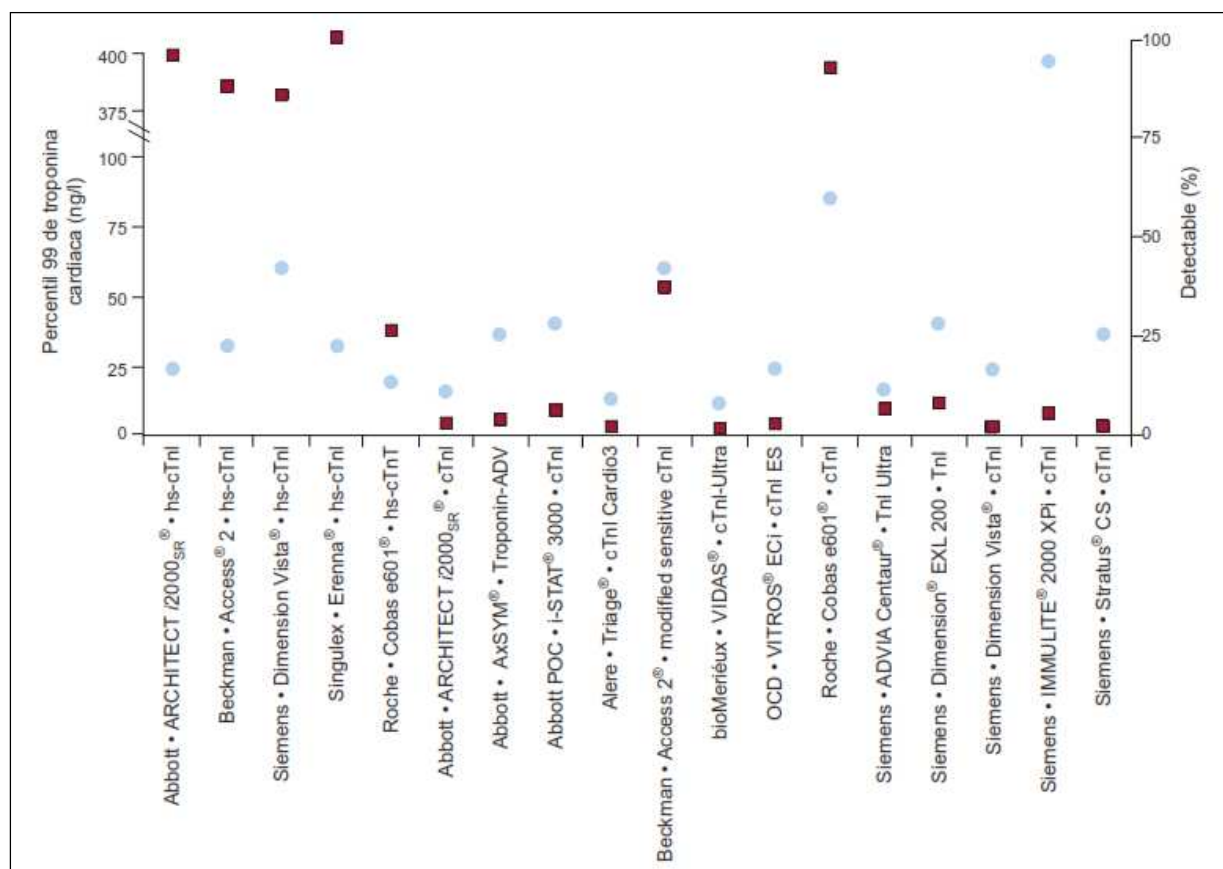


Figura 8. Valores del percentil 99 (círculos) y de la proporción de sujetos sanos con Tn detectable (cuadrados) en 19 métodos analíticos usados en la misma población de referencia (167,189).

Los expertos de un Grupo de Trabajo sobre Aplicaciones Clínicas de los Biomarcadores Cardíacos han propuesto unas recomendaciones para seleccionar estos sujetos sanos de referencia (188). Se incluye un cuestionario clínico que permita descartar los individuos que tengan enfermedades subyacentes o factores de riesgo cardiovascular, y una determinación de un biomarcador que también descarte una posible afectación subclínica (como por ejemplo el BNP (Péptido natriurético tipo B)).

Además sería ideal añadir alguna prueba como un ECG o un ecocardiograma también como screening de afectación cardíaca silente, aunque reconocen que el coste del estudio sería probablemente excesivo.

Los clínicos y profesionales de laboratorio deben ser conscientes que actualmente, la mayoría de los métodos analíticos asocian límites superiores de referencia basados en poblaciones que no cumplen los requisitos indicados, por lo que pueden ser valores demasiado elevados para un uso clínico óptimo.

La medición de la Tn mediante métodos de alta sensibilidad se ha incorporado en los últimos años al escenario del SCA, tanto en el diagnóstico como en el pronóstico. Como ya hemos mencionado, la elevación (con curva) de la concentración de Tn (tanto con métodos analíticos ultrasensibles como convencionales) junto con otros criterios forma parte de la definición de IAM (157). Por otra parte, la hsTn aporta beneficios en el manejo del dolor torácico en Urgencias respecto a la medición convencional. Se eleva más precozmente que la Tn convencional (191–194), y una determinación negativa a las pocas horas del inicio del dolor tiene una alta sensibilidad para descartar un SCA, sin necesidad de mediciones seriadas a las 6-9 horas, siempre que se tengan en cuenta otros aspectos clínicos y una correcta interpretación del ECG (195–198). Pero no debemos olvidar que la elevada sensibilidad de la hsTn conlleva una menor especificidad, algo que debe ser siempre tenido muy en cuenta a la hora de interpretar el resultado en un paciente concreto. Este hecho preocupa especialmente por la rápida generalización del uso de estos métodos analíticos en los Servicios de Urgencias, en los que globalmente se trata de poblaciones con prevalencia baja de IAM, que por ejemplo se estima < 5% en una típica unidad de observación de pacientes con dolor torácico en Estados Unidos (199,200). En la tabla 3 vemos que el aumento del valor predictivo negativo de los ensayos de alta sensibilidad respecto a los métodos convencionales se acompaña de un menor valor predictivo positivo (159). Como además se trata con frecuencia de pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cardiopatía estructural

de base, muchos de ellos tienen elevaciones crónicas del biomarcador por encima del URL, lo que aumenta la confusión entre los clínicos y probablemente conlleve un aumento innecesario de gastos. En consecuencia pueden ser necesarias medidas seriadas para valorar incrementos o descensos en la concentración de Tn, aunque tampoco está bien definida la magnitud del cambio en los valores que debe considerarse significativa (194,201).

Characteristic	cTnT ^a		cTnI ^b	
	Fourth-Generation	Highly Sensitive	Contemporary Sensitive	Highly Sensitive
AUC	0.90 (0.86-0.94)	0.96 (0.94-0.98)	0.92 (0.90-0.94)	0.96 (0.95-0.97)
99th Percentile cut point, ng/L	10	14	32	30
10% CV threshold, ng/L	35	13	32	5.2
Sensitivity, %	83 (76-90)	95 (90-98)	79 (75-84)	82 (77-87)
Specificity, %	93 (91-95)	80 (77-83)	95 (93-96)	92 (90-94)
Positive predictive value, %	72 (64-79)	50 (43-56)	81 (76-85)	75 (70-80)
Negative predictive value, %	97 (95-98)	99 (97-100)	94 (92-95)	95 (93-96)
Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; cTnI, cardiac troponin I; cTnT, cardiac troponin T; CV, coefficient of variation.				

Tabla 3. Comparación de las características de los ensayos de detección de Tn estándar y de alta sensibilidad para el diagnóstico de IAM en el momento de presentación (159,193,202).

Ndrepepa et al estudiaron el valor pronóstico de la hsTnT en un estudio sobre 1.057 pacientes con angina (808 estable y 249 inestable) y TnT convencional normal, que se sometían a revascularización coronaria. Los niveles elevados de hsTnT se asociaron con la edad, el sexo masculino, un mayor índice de masa corporal, la presencia de DM, de angina inestable, peor clase funcional de la NYHA, FEVI disminuida, ERC y niveles aumentados de NT-proBNP y de PCR. Además, la hsTnT demostró ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en un seguimiento medio de 4 años (203).

El valor de la hsTn se ha evaluado también en la población general asintomática, en varios grandes estudios epidemiológicos observacionales prospectivos con sujetos de diferentes edades. En el ya mencionado *Dallas Heart Study*, en el que se incluyeron 3.546 sujetos de entre 30 y 65 años, se observó una prevalencia global de hsTnT detectable ($\geq 0,003$ ng/mL) del 25 %, aunque fue mayor en varones (37,1%) y en el subgrupo de > 60 años (57,6%) (204). Además, mayores niveles de hsTnT se asociaron con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica ventricular izquierda y ERC. En un seguimiento medio de 6,4 años, la mortalidad por cualquier causa pasó del 1,9% al 28,4% según se pasaba del grupo de menor a mayor concentración del biomarcador ($p < 0,001$). Tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, los niveles de PCR, la presencia de ERC y los valores de NT-proBNP, la concentración de hsTnT seguía siendo predictor independiente de mortalidad (HR 2,8 (IC del 95% de 1,4 – 5,2). El *ARIC study* se basó en 9.698 sujetos que no tenían antecedentes de enfermedad coronaria, ictus ni insuficiencia cardíaca, de 54-74 años, y se detectó hsTnT $> 0,003$ ng/mL en sangre en el 66,5% de los participantes (205). De nuevo se observó una fuerte e independiente asociación entre pequeñas elevaciones de hsTnT y el riesgo en el seguimiento (media de 9,9 años) de enfermedad coronaria, mortalidad por enfermedad coronaria, mortalidad total y desarrollo de insuficiencia cardíaca. Finalmente, el *Cardiovascular Health Study* es un estudio de cohortes prospectivo sobre una población de mayor edad: incluyó 4.221 sujetos ≥ 65 años sin insuficiencia cardíaca previa y realizó un seguimiento con una mediana de 11,8 años (206). La prevalencia de hsTnT detectable ($> 0,003$ ng/mL) fue del 66,2%, similar al ARIC Study. En este caso los participantes del grupo con hsTnT basalmente más elevada ($> 0,0129$ ng/mL) presentaron un peor pronóstico en la evolución, con mayor riesgo de padecer insuficiencia cardíaca (HR 4,8 (IC del 95% de 4,1 – 5,6)) y muerte por causa cardiovascular (HR 5,9 (IC del 95% de 4,9 – 7,1). Además se realizó una segunda medición de hsTnT a los 2 y 3 años de entrar en el estudio y se observó que el

incremento de > del 50% de los niveles del biomarcador respecto al basal se relacionaban con todavía más riesgo de insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular. Sin embargo, tras ajustar los resultados por factores demográficos (edad, sexo, raza) y por factores de riesgo seleccionados de escalas validadas (tabaquismo, enfermedad coronaria crónica, creatinina, frecuencia cardiaca...), así como por los valores de NT-proBNP y PCR, el riesgo relativo se reducía de una manera sustancial para insuficiencia cardiaca (HR 1,8 (IC del 95% de 1,5 – 2,2) y para muerte por causa cardiovascular (HR 2,1 (IC del 95% de 1,7 – 2,6)). Por ello, los mismos autores reconocen que añadir los niveles de hsTnT a estos factores de riesgo ya validados en la clínica solo mejora modestamente la predicción de riesgo.

Con hsTnI hay varios trabajos más recientes que también analizan su valor pronóstico en la población general. McKie et al publicaron en 2014 un estudio que analizó los valores de hsTnI y NT-proBNP en una cohorte de 1.843 individuos con una edad media de 62 años (207). La concentración de hsTnI era significativamente más elevada en los pacientes que desarrollaban insuficiencia cardiaca en el seguimiento (media de 10 años) respecto a los que no la desarrollaban (5,8 vs 2,6 ng/L, $p < 0,0001$) y en los pacientes que fallecían respecto a los que no fallecían (5,8 vs 2,5 ng/L, $p < 0,0001$). Este valor predictivo se mantenía en los modelos ajustados por factores de riesgo cardiovascular clásicos, variables que miden alteraciones estructurales o funcionales en el ecocardiograma y por los valores de NT-proBNP. En el *Scottish Heart Health Extended Cohort*, basado en una población europea de 15.340 individuos con 49 años de media, se detectaron valores de hsTnI en el 74,8 % de los participantes (208). De nuevo en este trabajo los individuos con niveles más altos del biomarcador ($\geq 12,7$ pg/mL) presentaron 2,5 veces más riesgo (IC del 95%: 1,60-2,61) de eventos cardiovasculares en el seguimiento (riesgo de IAM, angina inestable, revascularización cardiaca, ictus posiblemente isquémico y mortalidad por causa coronaria), respecto a los que tenían valores de hsTnI por debajo del límite considerado normal ($< 1,9$ pg/mL) y tras ajuste por la edad y otros factores de riesgo clásicos. Finalmente en un trabajo que

analizaba datos del *Framingham Offspring Study*, se objetivó hsTnI en sangre detectable en el 81% de la población, y los niveles más elevados se asociaron de un modo independiente con mayor riesgo de muerte y de insuficiencia cardiaca, pero no de IAM (209).

Por otra parte, se han descrito mayores concentraciones de hsTn en varones, afro-americanos e individuos con ERC (159). También se ha estudiado la asociación de este biomarcador con comorbilidades e indicadores de enfermedad cardiaca estructural: los niveles de hsTn aumentan con la edad, la presencia factores de riesgo cardiovascular, un menor filtrado glomerular renal estimado (FRGe), un aumento de los niveles de marcadores de inflamación, la hipertrofia ventricular izquierda, la FEVI disminuida, el antecedente de insuficiencia cardiaca, los niveles elevados de BNP, y la presencia de fibrilación auricular, calcio coronario o placas blandas/mixtas en el angioTAC coronario (159,204,210–213). En este sentido, hasta un 78% de los pacientes ambulatorios con HTA sin historia de insuficiencia cardiaca y un 45% de mujeres diabéticas presentan elevación de hsTnT (214,215).

Finalmente, varios trabajos han estudiado también el valor pronóstico de la hsTn en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Omland et al analizaron los valores de hsTnI y hsTnT en cerca de 3.600 pacientes de 64 años de edad media, con enfermedad coronaria estable y FEVI normal, pertenecientes al estudio PEACE (*Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy*), que tuvo un seguimiento medio de 5,2 años (216,217). Se encontraron valores detectables de hsTn en más del 97% de la población. En el análisis de la hsTnI, objetivaron que los pacientes con valores en el cuarto cuartil tenían mayor incidencia del evento combinado de muerte cardiovascular o insuficiencia cardiaca (HR 1,9 (IC del 95% de 1,33 – 2,66), $p < 0,001$)), respecto a los pacientes con valores en los tres primeros cuartiles, ajustando por los marcadores clásicos de riesgo. También describen una asociación independiente y estadísticamente significativa, aunque mucho menos fuerte, con el riesgo de IAM no fatal (HR 1,44 (IC del 95% de 1,03 – 2,01), $p = 0,031$)) (217). En cuanto a la hsTnT, se observó que era factor

predictor de mortalidad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y mortalidad de causa no cardíaca, también en modelos ajustados por factores de riesgo clásicos. Sin embargo, los niveles de hsTnT no predecían el riesgo de IAM de una manera independiente (216). Un estudio de cohortes prospectivo publicado recientemente por Beatty et al, tuvo como objetivo determinar la asociación de los niveles de hsTnT con parámetros que miden alteración funcional o estructural cardíaca, y ver en qué medida esta asociación explica la relación del biomarcador con los eventos adversos en el seguimiento (218). Realizaron medición de hsTnT y un ecocardiograma de esfuerzo a 984 pacientes con enfermedad coronaria estable y los siguieron durante 8,2 años de media. Se observó asociación de los niveles de hsTnT con la edad, el sexo masculino, la presencia de DM, HTA, ERC, antecedentes de insuficiencia cardíaca o revascularización, uso de diuréticos o IECAS/ARA-II (Antagonistas del receptor de Angiotensina II), así como niveles de NT-proBNP y PCR. También se relacionaron con mayores alteraciones estructurales y funcionales cardíacas: mayor masa de VI, peor FEVI, datos de disfunción diastólica, inducción de isquemia con el ejercicio y peor capacidad funcional. En cuanto al valor pronóstico de la hsTnT, se encontró relación independiente y estadísticamente significativa entre los niveles elevados de la misma y el riesgo de IAM, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular. Otras publicaciones recientes obtienen conclusiones similares sobre el valor pronóstico de la hsTnT. Valores elevados tras 7 semanas de un SCA predicen riesgo de IAM o mortalidad por cualquier causa, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular convencionales, la presencia de disfunción sistólica de VI y de hipertrofia VI (HR 2,7 (IC del 95% de 1,45 – 5)) (219). También en el estudio BARI (pacientes diabéticos tipo II con cardiopatía isquémica estable), la hsTnT fue predictor independiente del evento combinado de muerte por cualquier causa, IAM o ictus (220).

En cuanto a la hsTnI, destaca un estudio con uno de los primeros métodos que mejoraban sustancialmente la capacidad de detección de la Tn (221). Se objetivó que en 1.092 pacientes que habían tenido un SCA, los valores del marcador estaban elevados

por encima de 0,01 ng/mL en el 48% de los casos a las 6 semanas del evento agudo y en el 36% a los 6 meses. Esta elevación estaba asociada de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado con la edad, la presencia de HTA, el sexo masculino, el antecedente de IAM, el tratamiento al alta con IECAs, diuréticos y digital. Los pacientes con hsTn por debajo del nivel de corte tenían más riesgo de muerte por cualquier causa en un seguimiento a 5 años ((HR 2,1 (IC del 95% de 1,3–3,3) $p=0,001$), en el modelo multivariado ajustado por factores de riesgo cardiovascular clásicos. No se encontró asociación independiente con el riesgo de IAM. Otro trabajo sobre 222 pacientes que iban a ser sometidos ambulatoriamente a una coronariografía también mostró relación entre concentraciones más altas de hsTnI y otras comorbilidades/alteraciones cardíacas: mayores cifras de creatinina, disfunción ventricular, enfermedad coronaria significativa (222). En un seguimiento de 4 años no se encontró relación con la hsTnI y el riesgo de eventos cardíacos, con la limitación del escaso número de pacientes. Por último, un gran ensayo clínico (7.863 pacientes) sobre el tratamiento con pravastatina en pacientes estabilizados tras un SCA, objetivó de nuevo relación independiente entre mayores niveles de hsTnI y el evento combinado de mortalidad por causa cardiovascular e IAM. Analizando los eventos por separado, el que se predecía con menor fuerza estadística era el riesgo de IAM ($p=0,04$) (223).

En resumen, parece evidente que pequeñas o moderadas elevaciones de hsTn en ausencia de un SCA son frecuentes, y se asocian a comorbilidades cardiovasculares (224) o cierto grado de cardiopatía estructural. Algunas de estas alteraciones cardíacas son tan sutiles que no son detectables clínicamente ni con técnicas de imagen, pero sería muy interesante conocerlas porque sí parece que se asocian a un peor pronóstico en la evolución. La hsTn puede estar elevada por alteraciones del miocardio (225), de las arterias coronarias, o ambos, y frecuentemente no se sabe o no se puede diferenciar en qué casos es por uno u otro mecanismo (222). En cualquier caso, a día de hoy no está claro cómo integrar toda la información disponible acerca de los nuevos ensayos

analíticos de hsTn en pacientes con enfermedad coronaria estable y de hecho las guías de práctica clínica no recomiendan en el momento actual su determinación rutinaria en la evaluación pronóstica o de estratificación de riesgo de estos pacientes (79).

6. RECAPITULACIÓN

La aterosclerosis coronaria tiene un gran impacto en nuestro medio por su elevada prevalencia, morbimortalidad asociada y consecuente coste para la sociedad.

En los últimos años se han estudiado múltiples biomarcadores en sangre para intentar identificar los pacientes de más riesgo. A pesar de ello, actualmente en cardiopatía isquémica sólo los niveles de lípidos en sangre, y la Tn en el contexto del SCA, son unánimemente aceptados y utilizados en la práctica diaria. En la última década, el valor pronóstico de la hsTn ha sido objeto de múltiples investigaciones, tanto en la población general, como en CIE y en otras patologías cardíacas e incluso extracardíacas, encontrándose frecuentemente niveles elevados de la misma cuya causa no se sabe interpretar. Además, la mayoría de los estudios se han realizado en el contexto de ensayos clínicos o en poblaciones pequeñas, y los resultados de los mismos no son siempre concordantes, por lo que no se han podido establecer todavía unas recomendaciones sólidas sobre el uso de la hsTn en la CIE. Finalmente, se ha observado que los valores de hsTn están alterados en la ERC, sin que quede claro cómo puede esto influir en la relación de la hsTn con el pronóstico de estos pacientes.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, tratados acorde a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, tienen niveles más elevados de hsTn si tienen más factores de riesgo y/o antecedentes cardiovasculares e insuficiencia renal.
2. Los niveles plasmáticos de hsTn son predictores de eventos adversos (eventos isquémicos agudos, insuficiencia cardíaca y muerte) en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.
3. La relación de la hsTn con más riesgo de eventos en la evolución es independiente de la edad, la presencia de factores de riesgo clásicos, del tratamiento pautado, de datos analíticos y de otros biomarcadores que ya se conoce se asocian a mal pronóstico.
4. La presencia de insuficiencia renal afecta a los niveles de hsTn, y puede influir en esta relación de la hsTn con el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

OBJETIVOS

1. Conocer la prevalencia de la positividad de la hsTnI en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, así como su asociación con los datos clínicos relevantes, los datos analíticos y los niveles plasmáticos de otros biomarcadores.
2. Estudiar si los niveles plasmáticos de hsTn son predictores del desarrollo de eventos adversos (eventos isquémicos agudos, insuficiencia cardíaca y muerte) en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.
3. Analizar si la capacidad predictiva de la hsTn es independiente de otras variables clínicas, de laboratorio y del tratamiento pautado, en los pacientes con cardiopatía isquémica crónica.
4. Establecer si el valor pronóstico de la hsTn es el mismo en la población con filtrado glomerular renal estimado (FGRe) normal y en la población con FGRe disminuido.

MÉTODOS

1. POBLACION DEL ESTUDIO BACS & BAMl

La presente Tesis es un subestudio del estudio BACS & BAMl (Biomarkers in Acute Coronary Syndrome and Biomakers in Acute Miocardial Infarction). Se trata de un estudio de cohortes observacional, con inclusión prospectiva de pacientes que habían ingresado en los hospitales de Fuenlabrada, Móstoles, Alcorcón, Puerta Hierro y Fundación Jiménez Díaz de Madrid con un SCA sin elevación del ST o un IAM con elevación del ST (67) (figura 9.)

El SCA sin elevación del ST se definió como dolor de características anginosas de al menos 20 minutos de duración en las 24 horas previas o angina clase III-IV de reciente comienzo, junto con un descenso transitorio de segmento ST o una inversión de las ondas T del electrocardiograma (evaluado por un cardiólogo experimentado de dichos centros), y/o una elevación de la Tn determinada convencionalmente. El IAM con elevación del ST se definió como dolor típico anginoso de más de 20 minutos de duración, con elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas del electrocardiograma sin respuesta a la nitroglicerina, y elevación de Tn también medida con un test de detección convencional.

Los **criterios de exclusión** fueron: edad mayor de 85 años, presencia de otra enfermedad cardíaca significativa asociada (a excepción de hipertrofia ventricular izquierda secundaria a HTA), existencia de otra enfermedad o hábitos tóxicos que pudieran comprometer la supervivencia del paciente, imposibilidad de llevar a cabo la revascularización indicada y el hecho de no poder asegurar un seguimiento adecuado del paciente. Para evitar la variabilidad de los resultados debido a una excesiva heterogeneidad en los intervalos de tiempo entre el evento agudo y la extracción de sangre, se excluyeron los pacientes que estaban clínicamente inestables al sexto día de

ingreso. Al inicio del estudio se recogieron los datos clínicos relativos a cada paciente y se extrajeron muestras de sangre venosa en ayunas de 12 horas. Además de la primera extracción de plasma al alta del ingreso, se extrajo una segunda muestra entre los seis y los doce meses siguientes, en una visita ambulatoria, en la cual se realizó una nueva recogida de variables clínicas.

2. DISEÑO DE LA PRESENTE TESIS

Como se ha dicho, esta Tesis es un subestudio del estudios BACS & BAMl que incluye los pacientes que acudían a la consulta ambulatoria 6-12 meses tras el SCA, con el diagnóstico de CIE (figura 9). Se basa, por tanto, en los datos obtenidos en esta visita y en el seguimiento realizado a partir de ella. Obviamente la razón de no comenzar el seguimiento en el momento del SCA, es que nuestro interés estaba en el estudio de la hsTn en pacientes con CIE y no el contexto del SCA, dónde su valor está mucho mejor establecido. Los pacientes fueron evaluados periódicamente en su hospital de referencia. Al final del seguimiento, las historias clínicas fueron revisadas y se confirmó el estado del paciente telefónicamente.

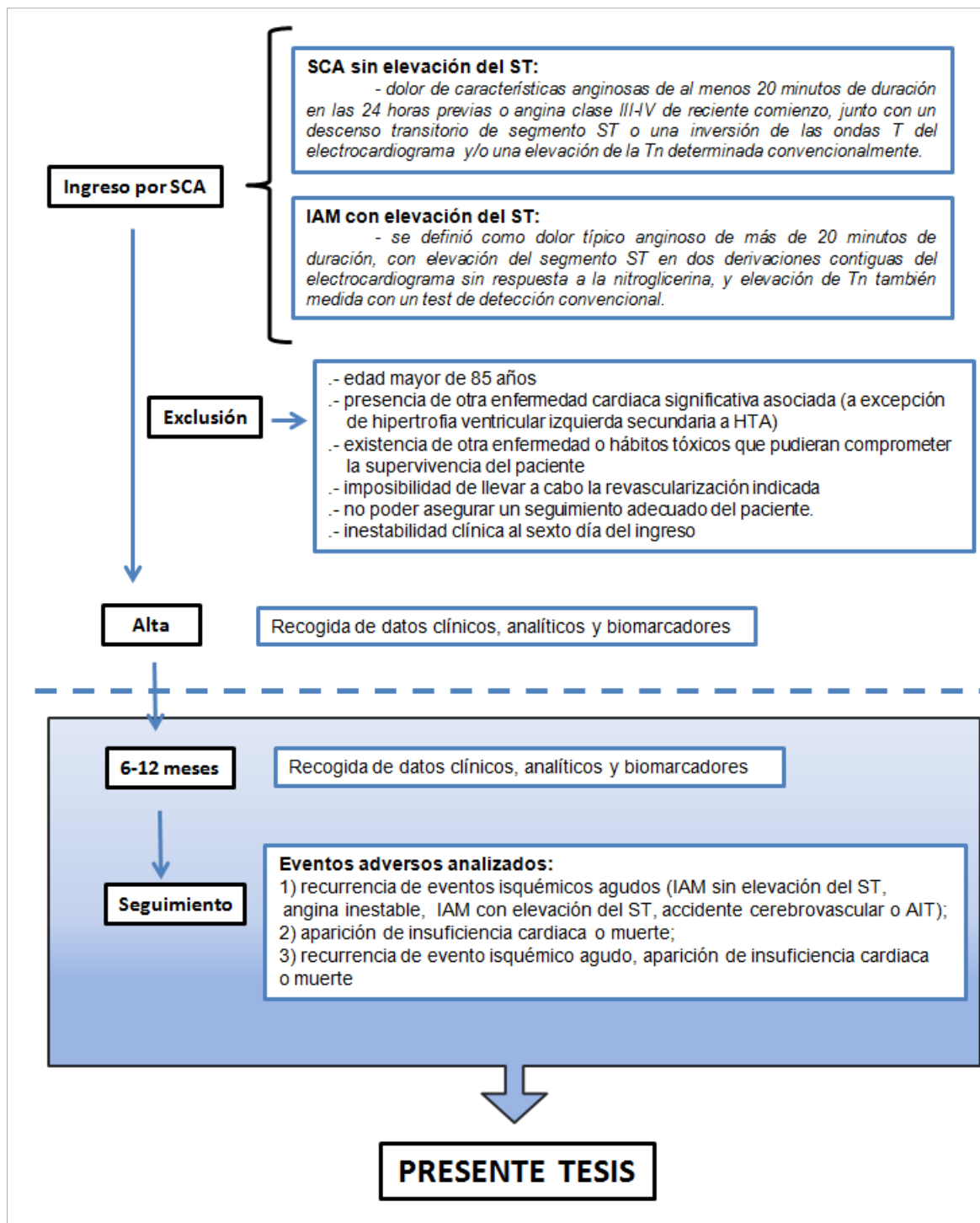


Figura 9. Esquema del diseño del estudio BACS & BAMl. La presente Tesis es un subestudio que comienza en la visita ambulatoria hecha a los 6-12 meses, en la que los pacientes se podían ya considerar coronarios estables.

Entre el 3 de julio 2006 y 12 de junio 2014, 2751 pacientes fueron dados de alta con el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST o infarto agudo de miocardio con elevación del ST en los hospitales que participaron en el estudio. Se incluyeron en el BACAS & BAMÍ 1274 pacientes, siendo excluidos el resto por los siguientes motivos: edad mayor de 85 años (16,5%), presencia de otra enfermedad o hábitos tóxicos que pudieran comprometer la supervivencia (29,6%), imposibilidad de revascularización idónea (9,6%), enfermedad cardíaca significativa asociada (5,7%), imposibilidad de llevar a cabo el seguimiento (11,9%), inestabilidad clínica al sexto día del evento agudo (11,0%), deterioro cognitivo o enfermedad psiquiátrica (4,4%), rechazo del paciente a participar en el estudio (1,5%) e imposibilidad de incluir al paciente por parte de los investigadores (9,8%). De los 1274 pacientes inicialmente incluidos, en 17 se perdió el seguimiento desde antes de la segunda visita, 267 no acudieron a sacarse la muestra a los 6-12 meses, y en uno no se obtuvo determinación de hsTnI por problema técnico, quedando 989 casos de los que se disponía de una muestra de plasma adecuada con determinación de hsTnI en este momento. Esta visita a los 6-12 meses del evento agudo se realizó entre el enero de 2007 y diciembre de 2014. El último seguimiento se completó el día 17 de junio 2016.

3. DECLARACIÓN ÉTICA

El protocolo de investigación ha sido elaborado siguiendo los principios descritos en la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por los comités éticos de investigación en humanos de los hospitales participantes en este estudio. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

4. ESTUDIOS ANALITICOS

Las muestras de sangre se recogían en tubos de ácido etilendiaminotetraacético, se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos y el plasma se almacenó a -80° C. Los análisis se llevaron a cabo en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del IIS- Fundación Jiménez Díaz por investigadores que no conocían los datos clínicos. La hsTnI se midió mediante quimioluminiscencia directa (ADVIA Centaur, Siemens, Alemania), y la PCR de alta sensibilidad mediante inmunoturbidimetría potenciada por látex (ADVIA 2400 Chemistry System, Siemens, Alemania). Los lípidos y la creatinina se analizaron con métodos estándar (ADVIA 2400 Chemistry System, Siemens, Alemania). Los niveles de NT-proBNP se midieron por un test de inmunoensayo (VITROS, Orthoclinical Diagnostics, EEUU).

5. VARIABLES ESTUDIADAS Y DEFINICIÓN DE EVENTOS

Las variables estudiadas en este trabajo incluyen datos clínicos sobre las características basales de los pacientes, datos analíticos, fármacos pautados, y datos sobre los eventos que surgían en la evolución.

- **Características clínicas basales**: se registró el sexo, la edad, la raza (como raza caucásica u otras razas), el índice de masa corporal (IMC), la presencia de DM, HTA o tabaquismo, la coexistencia de enfermedad arterial periférica, el antecedente de eventos cerebrovasculares, revascularización coronaria quirúrgica o percutánea, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y la disfunción ventricular con FEVI $< 40\%$, medida por ecocardiografía.

Sobre el evento isquémico previo se tuvo en cuenta el tipo de SCA (SCA sin elevación del ST o IAM con elevación del ST), si hubo revascularización completa, y el número de vasos con enfermedad significativa.

- **Tratamiento médico:** se anotó si los pacientes tomaban o no alguno(s) de los siguientes fármacos/grupos terapéuticos: ácido acetilsalicílico, antiplaquetarios tipo inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂ (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel), anticoagulantes, estatinas, IECAS, ARA/II, betabloqueantes, antialdosterónicos, nitratos y otros diuréticos.

- **Datos analíticos y biomarcadores:** se obtuvieron para cada paciente como variables cuantitativas los niveles de colesterol LDL, colesterol HDL, los triglicéridos y el FGR_e, calculado según la fórmula de la “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (CKD-EPI). Entre los biomarcadores analizados, en este trabajo hemos recogido los valores de NT-proBNP (porción terminal del BNP), hsPCR y hsTnI.

- Definición de objetivos:

Los eventos adversos en la evolución se analizaron según tres objetivos:

1) Objetivo principal: recurrencia de un evento isquémico agudo (SCA con/sin elevación del ST, accidente cerebrovascular o AIT), aparición de insuficiencia cardíaca o muerte (evento combinado).

2) Objetivos secundarios:

a) Recurrencia de eventos isquémicos agudos.

b) Aparición de insuficiencia cardíaca o muerte.

- Definición de eventos:

1) El SCA con/sin elevación del ST se definió como se ha explicado en los criterios de inclusión. Además, se podía diagnosticar de infarto de miocardio no agudo por la aparición de nuevas ondas Q patológicas en el electrocardiograma, junto con la aparición de una nueva cicatriz miocárdica concordante, ya fuera por ecocardiografía o resonancia magnética nuclear.

2) El accidente cerebrovascular se definió como la rápida aparición de un déficit neurológico atribuible a una causa vascular focal de más de 24 horas o la aparición de nuevas lesiones isquémicas cerebrales en los estudios de imagen. Un AIT se definió como un accidente cerebrovascular con signos y síntomas que se resuelven en menos de 24 horas, y ausencia de lesiones cerebrales isquémicas agudas en las técnicas de imagen.

3) La insuficiencia cardíaca fue diagnosticada de acuerdo a las guías de práctica clínica (226) y aceptada como objetivo si requería ingreso hospitalario.

Los eventos fueron corroborados por al menos dos investigadores del estudio, junto con un neurólogo cuando se trataba de eventos cerebrovasculares. Aunque se registraron todos los eventos, los pacientes fueron excluidos del análisis de regresión de Cox después de desarrollar el primer evento. Por lo tanto, aunque se describe el número total de eventos, aquellos pacientes que tenían más de un evento fueron contabilizados una sola vez para estos análisis.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas con distribución normal se describen como media \pm desviación estándar y se compararon mediante el test de la t de Student. Las que no seguían una distribución normal se expresan como mediana (y rango intercuartílico) y se compararon con el test de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se muestran como porcentajes y se analizaron con el test exacto de Fisher o con la chi-cuadrado de Pearson. La incidencia acumulativa de eventos se estimó con el método de Kaplan-Meier, y se utilizó el test de log-rank para las comparaciones. Se realizó un análisis univariado de regresión de Cox (por pasos adelante) para valorar las variables asociadas con eventos adversos en el seguimiento. A continuación se realizó una regresión de Cox multivariada por pasos. En el modelo 1 se introdujeron la edad y el sexo, además de los valores de hsTnI. En el modelo 2, se añadieron a las variables del modelo 1 todas las

variables clínicas y de laboratorio que en el análisis univariado habían mostrado una relación significativa ($p < 0,05$). Finalmente, en el modelo 3 se añadieron a las variables del modelo 2 las variables de los tratamientos que habían sido significativas en el análisis univariado.

Por último, para analizar la influencia de la insuficiencia renal en el valor predictivo de la hsTnI sobre el objetivo de muerte o insuficiencia cardíaca, se realizaron análisis de Cox univariado y multivariado (con los mismos modelos previamente definidos) dividiendo a la población en dos grupos según el valor del FGRe (\geq o < 60 mL/min/1,73 m²).

Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$ (dos colas). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 (SPSS Inc., New York).

RESULTADOS

El tiempo desde el ingreso por el último evento coronario agudo hasta la extracción de plasma y el inicio del seguimiento fue de 6,44 meses (6,12 - 7,47).

Se incluyeron finalmente 989 pacientes de los que se disponían datos del seguimiento. La mediana de seguimiento fue de 5,42 años (2,83 - 6,95).

Características basales de la población

En la Tabla 4 se describen las características clínicas, el tratamiento pautado y los valores de laboratorio (incluidos biomarcadores) recogidos en el momento de la inclusión de los pacientes.

La Tabla 5 muestra la distribución de las variables clínicas y analíticas de los pacientes con hsTnI detectable en sangre frente a los pacientes con niveles indetectables. Los pacientes con hsTnI detectable eran mayores, más frecuentemente varones, hipertensos y tenían más habitualmente menudo antecedentes de revascularización quirúrgica, fibrilación auricular, FEVI < 40% e insuficiencia cardiaca que los que tenían hsTn negativa. Presentaban además niveles mayores de NT-proBNP, junto a menores de HDL y FGR. En estos pacientes el SCA previo era más frecuentemente un IAMCEST, tenían más arterias coronarias afectadas y menos porcentaje de revascularización completa. En cuanto al tratamiento farmacológico (Figura 10), los pacientes con hsTn positiva recibían más a menudo anticoagulantes, IECAs, antialdosterónicos y otros diuréticos.

DATOS CLÍNICOS	
Edad (años)	60,0 (52,0 - 72,0)
Sexo masculino (%)	76,3
Raza caucásica (%)	97
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28,1 (25,6 - 30,7)
Diabetes mellitus (%)	23,9
Tabaquismo activo (%)	13,5
Hipertensión arterial (%)	63,6
Enfermedad arterial periférica (%)	3,8
Eventos cerebrovasculares (%)	2,7
Revascularización quirúrgica previa (%)	7,8
ICP previo (%)	82,9
Fibrilación auricular (%)	6,6
Fracción de eyección < 40% (%)	7,3
Insuficiencia cardíaca (%)	11,9
TRATAMIENTO MÉDICO	
Acido acetilsalicílico (%)	92,8
Antiplaquetarios antiP2Y12 (%)	74,4
Anticoagulante (%)	5,4
Estatinas (%)	90,4
IECAs (%)	62
ARA-II (%)	15,1
Betabloqueantes (%)	78,5
Nitratos (%)	13,1
Antialdosterónicos (%)	6,9
Otros diuréticos (%)	18
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO	
IAMCEST/SCASEST (%)	49,2 / 50,8
Número de vasos enfermos	1,0 (1,0 -2,0)
Revascularización completa (%)	70,3
DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES	
Colesterol LDL (mg/dL)	77,0 (64,0 - 93,0)
Colesterol HDL (mg/dL)	40,0 (35,0 - 47,0)
Triglicéridos (mg/dL)	101,0 (76,0 - 143,0)
FGRe (mL/min/1,73 m ²)	62,69 (51,95 - 85,03)
hsPCR (mg/L)	1,16 (0,37 - 3,11)
hsTnI (ng/mL)	0,003 (0,000 - 0,01)
NT-proBNP (pg/mL)	176,00 (90,60 - 391,75)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; **FGRe:** filtrado glomerular renal estimado; **HDL:** high density lipoprotein; **hsTnI:** troponina I de alta sensibilidad; **hsPCR:** proteína C reactiva de alta sensibilidad; **IAMCEST:** infarto agudo de miocardio con elevación del ST; **ICP:** intervencionismo coronario percutáneo; **IECAs:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; **LDL:** low density lipoprotein; **NT-proBNP:** porción terminal del Péptido natriurético tipo B; **SCASEST:** síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Tabla 4. Características basales de los pacientes.

	Pacientes con hsTnl= 0 N=357	Pacientes con hsTnl > 0 N=632	P
DATOS CLINICOS			
Edad (años)	57,0 (50,0 - 65,0)	63,0 (54,0 - 74,0)	<0,001
Sexo masculino (%)	71,4	79,0	0,008
Raza caucásica (%)	97	97	1
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	28,2 (25,8 - 30,6)	28,1 (25,6 - 30,8)	0,865
Diabetes mellitus (%)	23,0	24,6	0,588
Tabaquismo activo (%)	14,6	13,0	0,188
Hipertensión arterial (%)	53,5	69,3	<0,001
Enfermedad arterial periférica (%)	3,1	4,3	0,393
Eventos cerebrovasculares (%)	1,7	3,3	0,156
Revascularización quir. Previa (%)	5,0	9,3	0,018
ICP previo (%)	79,8	84,7	0,064
Fibrilación auricular (%)	3,6	8,2	0,005
Fracción de eyección < 40% (%)	2,9	10,0	<0,001
Insuficiencia cardíaca (%)	4,8	15,8	<0,001
TRATAMIENTO MÉDICO			
Acido acetilsalicílico (%)	93,6	92,4	0,052
Antiplaquetarios antiP2Y12 (%)	75,9	73,6	0,448
Anticoagulante (%)	2,2	7,1	0,001
Estatinas (%)	88,2	91,6	0,092
IECAs (%)	56,6	65,0	0,01
ARA-II (%)	14,0	15,7	0,518
Betabloqueantes (%)	79,0	78,2	0,809
Nitratos (%)	12,0	13,8	0,493
Antialdosterónicos (%)	1,4	10,01	<0,001
Otros diuréticos (%)	11,8	21,5	<0,001
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO			
IAMCEST/SCASEST (%)	35,3/64,7	57/43	<0,001
Número de vasos enfermos	1,29 ±0,80	1,47±,80	<0,001
Revascularización completa (%)	76,8	66,6	0,004
DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES			
Colesterol LDL (mg/dL)	78,0 (65,0 - 93,0)	77,0 (64,0 - 93,0)	0,468
Colesterol HDL (mg/dL)	42,0 (36,0 - 48,0)	40,0 (34,0 - 46,0)	0,018
Triglicéridos (mg/dL)	98,0 (76,5 - 137,5)	103,5 (76,0 - 145,0)	0,316
FGRe (ml/min/1,73 m ²)	69,18 (55,87 - 87,95)	60,53 (48,21 - 81,25)	<0,001
hsPCR (mg/L)	1,10 (0,43 - 2,86)	1,22 (0,30 - 3,39)	0,711
NT-proBNP (pg/mL)	104,00 (59,35 - 203,00)	245,50 (132,00 - 545,75)	<0,001

Abreviaturas: similar a Tabla 4.

Tabla 5. Características de los pacientes con y sin elevación de hsTnl.

Descripción de eventos adversos en el seguimiento.

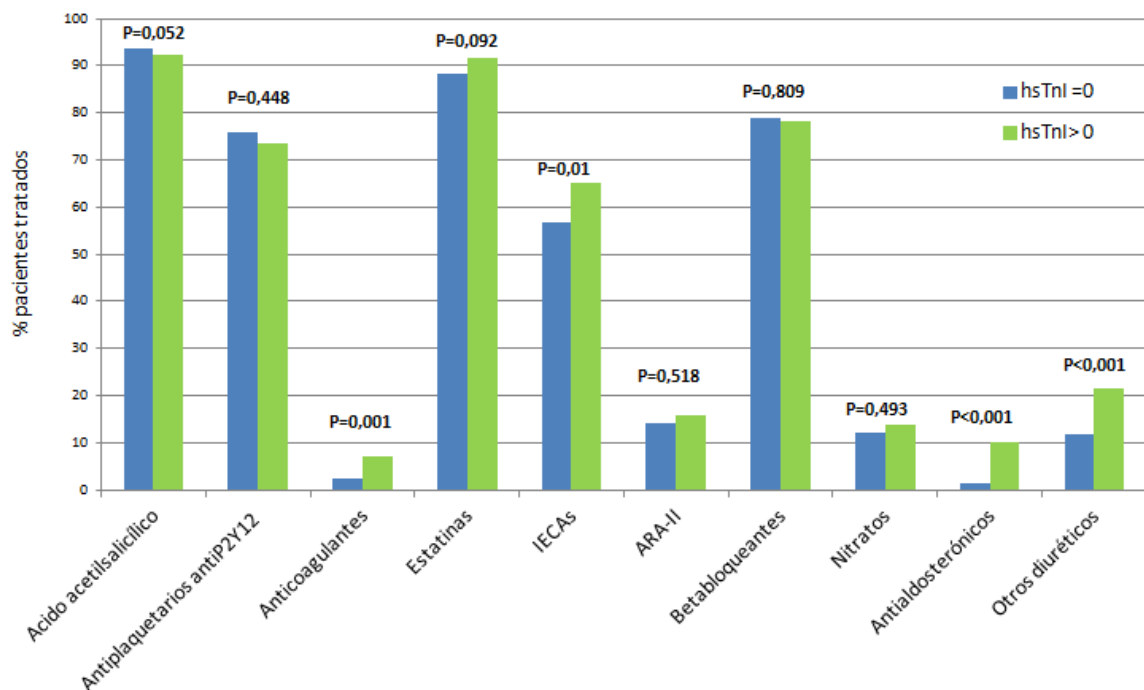


Figura 10. Porcentaje de pacientes tratados con los principales grupos farmacológicos cardiológicos, según la positividad de la hsTnI.

1. Objetivo de recurrencia de eventos isquémicos agudos:

Ciento dieciocho pacientes tuvieron recurrencia de algún evento isquémico agudo: hubo 44 episodios de angina inestable, 49 IAM sin elevación del ST, 16 SCA con elevación del ST, 20 accidentes cerebrovasculares y 18 AITs. Dieciséis pacientes tuvieron 2 eventos, 5 pacientes tuvieron 3 y un paciente tuvo 4 eventos.

2. Objetivo de insuficiencia cardíaca o muerte:

Ciento tres pacientes desarrollaron este objetivo. Hubo 61 episodios de insuficiencia cardíaca y 81 fallecimientos. Dieciséis pacientes tuvieron 2 eventos, 10 pacientes tuvieron 3 eventos y 1 paciente tuvo 4 eventos. Veinte muertes se atribuyeron a eventos cardiovasculares, 16 a tumores malignos, 10 a infecciones, 7 a enfermedades digestivas agudas, 4 a deterioro cognitivo, 3 a fallo renal, 2 a insuficiencia respiratoria.

Hubo 8 muertes súbitas, 4 fallecimientos por otras causas diversas y en 7 casos no se identificó la causa del exitus (Figura 12.).

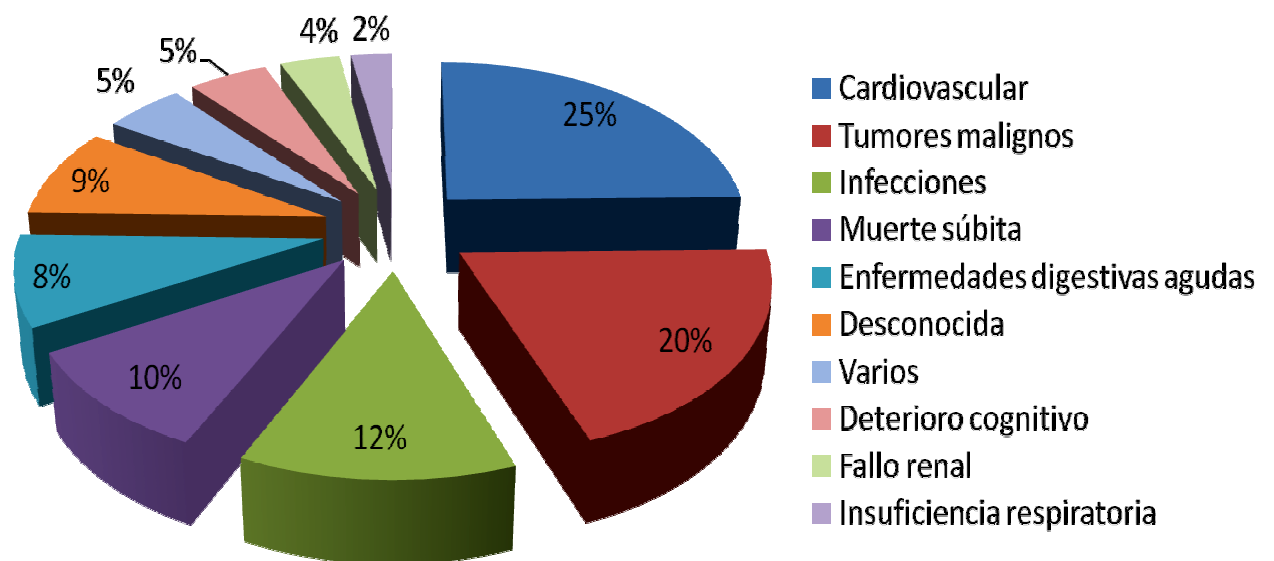


Figura 12. Causas de los fallecimientos.

3. Objetivo principal: recurrencia de evento isquémico agudo, insuficiencia cardiaca o muerte.

Ciento noventa y cuatro pacientes presentaron este objetivo combinado, de los cuales 5 pacientes tuvieron 4 eventos, 20 de ellos tuvieron 3 eventos y 40 tuvieron 2.

Riesgo de desarrollar eventos adversos: análisis univariados

En la Tabla 6 se muestran los resultados del análisis univariado según el modelo de Cox para evaluar el riesgo de eventos isquémicos agudos atribuible a las diferentes variables. La hsTnI positiva no se asociaba a más eventos isquémicos agudos, aunque sí lo hacían la edad, la presencia de HTA o de DM, y los niveles de LDL, triglicéridos y FGRé entre otros.

La Tabla 7 muestra la asociación positiva entre los niveles de hsTnI y la aparición de insuficiencia cardíaca o muerte. Igualmente, variables clínicas como el antecedente de fibrilación auricular o disfunción ventricular al menos moderada y niveles elevados de NT-proBNP y hsPCR, o un menor FGRe, estaban relacionados con la posibilidad de presentar este evento.

En la Tabla 8 se muestra los niveles de hsTnI se asocian positivamente con el riesgo de desarrollar el objetivo principal, junto con un gran número de variables clínicas, de tratamientos y otros biomarcadores como el NT-proBNP.

	RR	95 % IC		P
		Inferior	Superior	
DATOS CLINICOS				
Edad	1,02	1,00	1,03	0,026
Sexo masculino	--	--	--	0,152
Raza caucásica	--	--	--	0,400
Índice de masa corporal	--	--	--	0,832
Diabetes mellitus	1,52	1,03	2,24	0,036
Tabaquismo activo	--	--	--	0,255
Hipertensión arterial	1,95	1,21	3,00	0,002
Enfermedad arterial periférica	--	--	--	0,716
Eventos cerebrovasculares	--	--	--	0,250
Revascularización quirúrgica previa	1,80	1,05	3,10	0,034
ICP previo	--	--	--	0,569
Fibrilación auricular	--	--	--	0,963
Fracción de eyección < 40%	--	--	--	0,925
Insuficiencia cardíaca	1,7	1,06	2,73	0,038
TRATAMIENTO MÉDICO				
Acido acetilsalicílico	--	--	--	0,660
Antiplaquetarios antiP2Y12	--	--	--	0,847
Anticoagulante	--	--	--	0,643
Estatinas	0,55	0,34	0,87	0,011
IECAs	1,25	1,05	1,51	0,015
ARA-II	0,76	0,62	0,94	0,012
Betabloqueantes	--	--	--	0,189
Nitratos	1,77	1,14	2,34	0,010
Antialdosterónicos	--	--	--	0,212
Otros diuréticos	--	--	--	0,329
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO				
IAMCEST/SCASEST	1,36	1,11	1,66	0,002
Número de vasos enfermos	1,4	1,13	1,74	0,002
Revascularización completa	1,30	1,08	1,56	0,005
DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES				
Colesterol LDL	1,01	1,00	1,02	0,011
Colesterol HDL	--	--	--	0,938
Triglicéridos	1,00	1,00	1,00	0,042
FGRé	0,99	0,98	1,00	0,047
hsPCR	--	--	--	0,742
NT-proBNP	--	--	--	0,052
hsTnl > 0	--	--	--	0,914
hsTnl	--	--	--	0,423

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo. Resto de abreviaturas: similar a Tabla 4.

Tabla 6. Análisis univariado según el modelo de Cox para evaluar la incidencia de eventos isquémicos agudos.

	RR	95 % IC		P
		Inferior	Superior	
DATOS CLINICOS				
Edad	1,09	1,07	1,12	<0,001
Sexo masculino	--	--	--	0,056
Raza caucásica	--	--	--	0,127
Índice de masa corporal	--	--	--	0,881
Diabetes mellitus	1,65	1,20	2,49	0,017
Tabaquismo activo	--	--	--	0,082
Hipertensión arterial	2,74	1,65	4,55	<0,001
Enfermedad arterial periférica	--	--	--	0,086
Eventos cerebrovasculares	3,51	1,71	7,24	0,001
Revascularización quirúrgica previa (%)	1,80	1,01	3,22	0,048
ICP previo	--	--	--	0,490
Fibrilación auricular	4,26	2,64	6,89	<0,001
Fracción de eyección < 40%	4,3	2,70	6,88	<0,001
Insuficiencia cardíaca	5,06	3,38	7,56	<0,001
TRATAMIENTO MÉDICO				
Acido acetilsalicílico	1,35	1,02	1,80	0,035
Antiplaquetarios antiP2Y12	--	--	--	0,260
Anticoagulante	3,84	2,28	6,47	<0,001
Estatinas	--	--	--	0,904
IECAs	--	--	--	0,742
ARA-II	0,79	0,63	0,99	0,040
Betabloqueantes	0,49	0,33	0,73	<0,001
Nitratos	2,43	1,59	3,70	<0,001
Antialdosterónicos	0,25	0,15	0,41	<0,001
Otros diuréticos	3,50	2,36	5,18	<0,001
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO				
IAMCEST/SCASEST	--	--	--	0,837
Número de vasos enfermos	--	--	--	0,209
Revascularización completa	3,40	1,15	1,70	0,001
DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES				
Colesterol LDL	--	--	--	0,340
Colesterol HDL	--	--	--	0,720
Triglicéridos	--	--	--	0,613
FGRe	0,96	0,95	0,97	<0,001
hsPCR	1,02	1,00	1,03	0,014
NT-proBNP	1,03*	1,03	1,04	<0,001
hsTnl > 0	3,57	2,09	6,08	<0,001
hsTnl	1,06**	1,02	1,09	0,001

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

** Incremento en el riesgo por cada aumento de 0,1 ng/mL

Tabla 7. Análisis univariado según el modelo de Cox para evaluar la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte.

	RR	95 % IC		P
		Inferior	Superior	
DATOS CLINICOS				
Edad	1,05	1,03	1,06	<0,001
Sexo masculino	--	--	--	0,080
Raza caucásica	--	--	--	0,921
Índice de masa corporal	--	--	--	0,804
Diabetes mellitus	1,46	1,07	1,99	0,016
Tabaquismo activo	--	--	--	0,136
Hipertensión arterial	2,15	1,53	3,03	<0,001
Enfermedad arterial periférica	--	--	--	0,124
Eventos cerebrovasculares	2,24	1,18	4,23	0,013
Revascularización quirúrgica previa (%)	1,86	1,22	2,86	0,004
ICP previo	--	--	--	0,759
Fibrilación auricular	2,27	1,48	3,49	<0,001
Fracción de eyección < 40%	2,06	1,35	3,14	0,001
Insuficiencia cardíaca	2,62	1,88	3,65	<0,001
TRATAMIENTO MÉDICO				
Acido acetilsalicílico	--	--	--	0,272
Antiplaquetarios antiP2Y12	--	--	--	0,168
Anticoagulante	2,38	1,51	3,75	<0,001
Estatinas	0,57	0,40	0,83	0,003
IECAs	--	--	--	0,062
ARA-II	0,75	0,63	0,88	0,001
Betabloqueantes	0,61	0,5	0,83	0,001
Nitratos	2,22	1,61	3,06	<0,001
Antialdosterónicos	0,45	0,29	0,71	<0,001
Otros diuréticos	1,97	1,45	2,69	<0,001
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO				
IAMCEST/SCASEST	1,20	1,03	1,39	0,018
Número de vasos enfermos	1,21	1,02	1,44	0,028
Revascularización completa	1,32	1,14	1,52	<0,001
DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES				
Colesterol LDL	--	--	--	0,176
Colesterol HDL	--	--	--	0,284
Triglicéridos	--	--	--	0,316
FGRe	0,98	0,97	0,99	<0,001
hsPCR	--	--	--	0,263
NT-proBNP	1,03*	1,02	1,03	<0,001
hsTnl > 0	1,55	1,14	2,12	0,005
hsTnl	1,04**	1,00	1,07	0,027

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

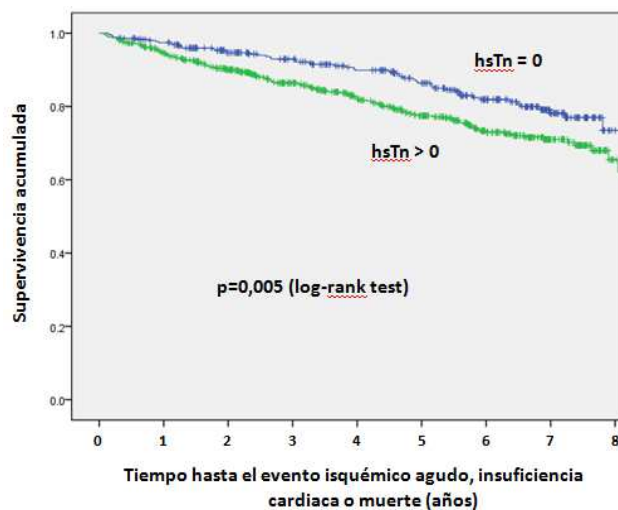
** Incremento en el riesgo por cada aumento de 0,1 ng/mL

Tabla 8. Análisis univariado según el modelo de Cox para evaluar la incidencia de eventos isquémicos agudos, insuficiencia cardíaca o muerte.

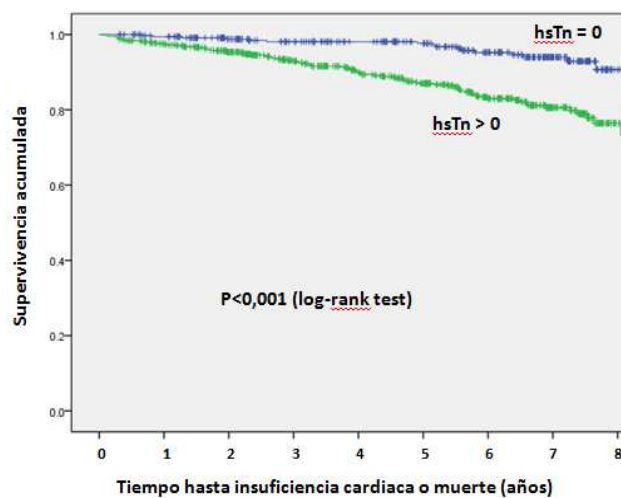
En la figura 13 se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de eventos, según la positividad de la hsTnI en la analítica basal. Se observa que los pacientes con hsTnI positiva tienen más probabilidad de desarrollar el objetivo principal (13 A). Esto se debía a que presentaban más incidencia de insuficiencia cardiaca o muerte (13 B), puesto que no había diferencias en la incidencia de eventos isquémicos agudos (13 C).

En el análisis multivariado se realizaron 3 modelos como se ha descrito previamente. Los resultados de los mismos para los diferentes objetivos se muestran en las tablas 9, 10 y 11. La hsTnI no mostró ser predictora independiente de riesgo de eventos isquémicos agudos en la evolución, ni del evento combinado que incluía además de los eventos isquémicos la muerte o insuficiencia cardiaca. Sin embargo, sí mostró un valor pronóstico independiente del riesgo aislado de insuficiencia cardiaca o muerte.

13 A.



13 B.



13 C.

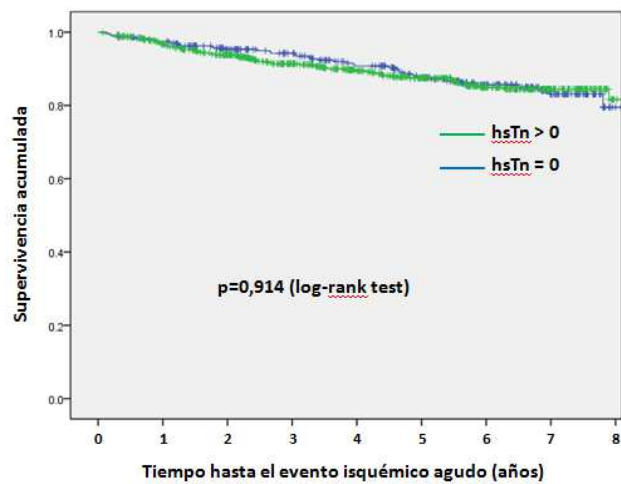


Figura 13. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de eventos según la positividad de la hsTn en la analítica basal.

	Modelo 1				Modelo 2					Modelo 3		
	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad	1,02	1,00	1,03	0,027								
HTA					1,61	1,03	2,50	0,035				
Insuf. Cardíaca previa					1,77	1,09	2,86	0,021	1,78	1,10	2,88	0,018
IAMCEST/SCASEST					1,88	1,25	2,83	0,003	1,90	1,26	2,86	0,002
Nº vasos enfermos					1,30	1,06	1,61	0,013	1,36	1,10	1,67	0,005
LDL colesterol					1,01	1,00	1,02	0,027				
Estatinas									0,55	0,35	0,88	0,013
ARA-II								0,003	1,60	1,04	2,45	0,033

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

Tabla 9. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de la incidencia de eventos isquémicos agudos.

	Modelo 1				Modelo 2					Modelo 3		
	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad	1,05	1,03	1,06	<0,001	1,03	1,02	1,05	<0,001	1,03	1,02	1,04	<0,001
HTA					1,54	1,05	2,27	0,027	1,66	1,13	2,44	0,01
Insuf. Cardiaca previa					1,88	1,28	2,75	0,001	1,70	1,16	2,48	0,006
IAMCEST/SCASEST					1,61	1,17	2,22	0,004				
NT-proBNP					1,02*	1,01	1,03	<0,001	1,02*	1,01	1,03	0,001
Estatinas									0,62	0,42	0,91	0,016
Betabloqueantes									0,68	0,49	0,93	0,017
Nitratos									1,82	1,28	2,60	0,001

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

Tabla 10. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de la incidencia de eventos isquémicos agudos, insuficiencia cardíaca o muerte.

	Modelo 1				Modelo 2					Modelo 3		
	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
hsTn	1,06*	1,03	1,10	0,001	1,58*	1,21	2,07	0,001	1,63*	1,25	2,14	<0,001
Edad	1,10	1,07	1,12	<0,001	1,07	1,05	1,09	<0,001	1,07	1,05	1,09	<0,001
DM					1,62	1,04	2,54	0,034	1,73	1,11	2,71	0,015
FEVI < 40%					1,99	1,19	3,31	0,008	1,75	1,05	2,91	0,031
Insuf. Cardíaca previa					2,03	1,27	3,25	0,003	1,70	1,04	2,80	0,036
FGRe					0,99	0,97	1,00	0,042	0,99	0,97	1,00	0,043
NT-proBNP					1,02**	1,01	1,03	<0,001	1,02**	1,01	1,03	<0,001
Betabloqueantes									0,56	0,37	0,85	0,006
Antialdosterónicos									1,88	1,07	3,33	0,029

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 0,1 ng/mL

** Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

Tabla 11. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte.

Análisis de los pacientes en función del FGRe

Para estudiar la posible influencia de la presencia de insuficiencia renal en el valor predictor de la hsTnI en pacientes con cardiopatía isquémica crónica se realizaron nuevos análisis dividiendo la población en dos grupos en función del FGRe, mayor o menor de 60 mL/min/1,73 m². Cincuenta y siete por ciento de los pacientes tenían FGRe \geq 60 mL/min/1,73 m² y 43% pacientes tenían FGRe < 60 mL/min/1,73 m².

En la figura 14 se muestran las curvas de supervivencia para el objetivo de desarrollo de insuficiencia cardíaca o muerte en ambos grupos según el FGRe, analizando la hsTn como variable dicotómica (positiva o negativa). En ambos casos la hsTn positiva se asocia a más eventos. En las tablas 12 y 13 se describe el análisis univariado según el modelo de Cox. En ellas se confirma que la hsTnI positiva se asocia con más riesgo de insuficiencia cardíaca o muerte en ambos grupos. Sin embargo, analizada como variable cuantitativa, sólo se asocia con más riesgo en el grupo de pacientes con FGRe \geq 60 mL/min/1,73 m².

En la tabla 14 se muestra el análisis multivariado mediante regresión de Cox utilizando los mismos modelos descritos previamente, para el grupo de pacientes con FGRe \geq 60 mL/min/1,73 m². Se puede apreciar que la hsTnI incluida como variable cuantitativa se asocia de manera independiente con más incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte en pacientes con FGRe \geq 60 mL/min/1,73 m².

Por último, quisimos comprobar si la hsTnI valorada como variable cualitativa era predictora independiente de muerte o insuficiencia cardíaca en pacientes con FGRe < 60 mL/min/1,73 m², pues sí era significativa en el análisis de Cox univariado. La Tabla 15 muestra que la hsTnI positiva no es predictora independiente de eventos adversos en este subgrupo, quedando fuera desde el modelo 1.

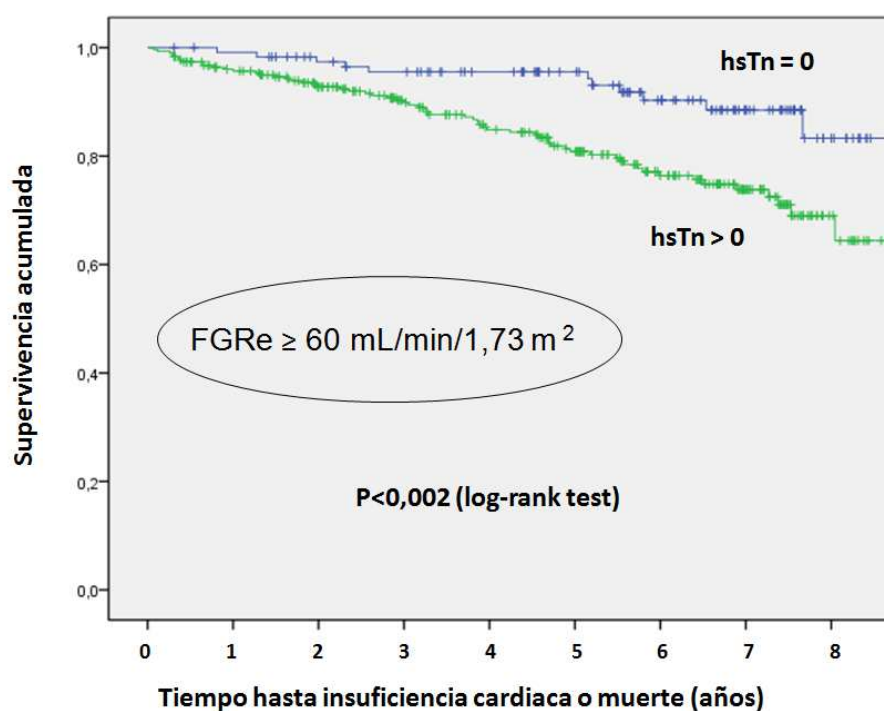
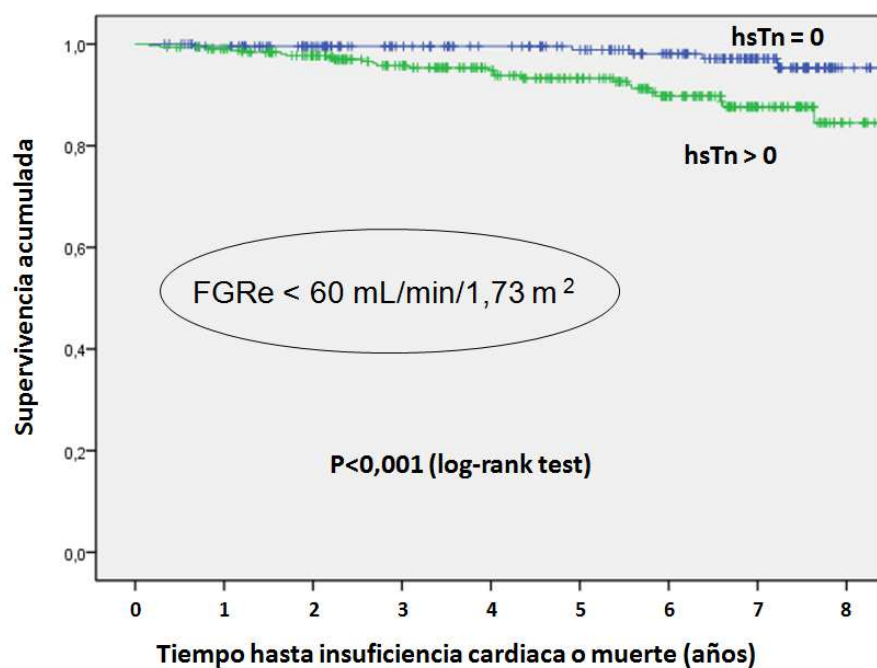


Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para el desarrollo de eventos según la positividad de la hsTnI en la analítica basal en pacientes con FGR $<$ y \geq de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

	RR	95 % IC		P
		Inferior	Superior	
DATOS CLINICOS				
Edad	1,09	1,06	1,11	<0,001
Sexo masculino	1,92	1,14	3,21	0,014
Raza caucásica	--	--	--	0,330
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	--	--	--	0,840
Diabetes mellitus	1,74	1,08	2,82	0,024
Tabaquismo activo	--	--	--	0,089
Hipertensión arterial	2,09	1,12	3,89	0,020
Enfermedad arterial periférica	--	--	--	0,070
Eventos cerebrovasculares	2,4	1,07	5,70	0,034
Revascularización quirúrgica previa	--	--	--	0,837
ICP previo	--	--	--	0,756
Fibrilación auricular	4,08	2,41	6,90	<0,001
Fracción de eyección < 40%	4,82	2,87	8,10	<0,001
Insuficiencia cardíaca	4,47	2,78	7,21	<0,001
TRATAMIENTO MÉDICO				
Acido acetilsalicílico	--	--	--	0,293
Antiplaquetarios antiP2Y12	--	--	--	0,751
Anticoagulante	2,59	1,42	4,72	0,002
Estatinas	--	--	--	0,337
IECAs	--	--	--	0,875
ARA-II	--	--	--	0,309
Betabloqueantes	0,53	0,33	0,86	0,010
Nitratos	2,43	1,50	3,93	<0,001
Antialdosterónicos	0,27	0,16	0,48	<0,001
Otros diuréticos	3,35	2,10	5,35	<0,001
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO				
IAMCEST/SCASEST	--	--	--	0,877
Número de vasos enfermos	--	--	--	0,780
Revascularización completa	1,33	1,05	1,67	0,016
DATOS ANALÍTICOS				
Colesterol LDL	--	--	--	0,055
Colesterol HDL	--	--	--	0,970
Triglicéridos	--	--	--	0,712
FGRe	0,95	0,94	0,97	<0,001
hsPCR	--	--	--	0,178
NT-proBNP	1,03*	1,02	1,03	<0,001
hsTnl > 0	2,68	1,41	5,09	0,003
hsTnl	--	--	--	0,731

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

Tabla 12. Análisis univariado según modelo de Cox para evaluar la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte en pacientes con FGRe < 60 m/min/1,73 m².

	RR	95 % IC		P
		Inferior	Superior	
DATOS CLINICOS				
Edad	1,09	1,05	1,12	<0,001
Sexo masculino	--	--	--	0,100
Raza caucásica	--	--	--	0,340
Índice de masa corporal	1,08	1,01	1,15	0,026
Diabetes mellitus	--	--	--	0,532
Tabaquismo activo	--	--	--	0,918
Hipertensión arterial	3,05	1,25	7,44	0,014
Enfermedad arterial periférica	--	--	--	0,365
Eventos cerebrovasculares	5,19	1,23	21,88	0,025
Revascularización quirúrgica previa	4,76	1,82	12,47	0,002
ICP previo	--	--	--	0,661
Fibrilación auricular	--	--	--	0,426
Fracción de eyección < 40%	--	--	--	0,257
Insuficiencia cardiaca	5,02	2,34	10,75	<0,001
TRATAMIENTO MÉDICO				
Acido acetilsalicílico	--	--	--	0,120
Antiplaquetarios antiP2Y12	--	--	--	0,374
Anticoagulante	5,73	1,99	16,47	0,001
Estatinas	--	--	--	0,119
IECAs	--	--	--	0,425
ARA-II	--	--	--	0,238
Betabloqueantes	0,43	0,21	0,88	0,021
Nitratos	--	--	--	0,472
Antialdosterónicos	--	--	--	0,081
Otros diuréticos	2,67	1,25	5,69	0,011
DATOS DEL EVENTO CORONARIO PREVIO				
IAMCEST/SCASEST	--	--	--	0,778
Número de vasos enfermos	--	--	--	0,430
Revascularización completa	--	--	--	0,204
DATOS ANALÍTICOS				
Colesterol LDL	--	--	--	0,397
Colesterol HDL	1,04	1,02	1,07	0,001
Triglicéridos	--	--	--	0,491
FGRe	--	--	--	0,166
hsPCR	--	--	--	0,078
NT-proBNP	1,08*	1,05	1,10	<0,001
hsTnl > 0	4,25	1,63	11,13	0,003
hsTnl	1,14**	1,09	1,19	<0,001

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

** Incremento en el riesgo por cada aumento de 0,1 ng/mL

Tabla 13. Análisis univariado según modelo de Cox para evaluar la incidencia de insuficiencia cardiaca o muerte en pacientes con FGRe ≥ 60 ml/min/1,73 m².

	Modelo 1				Modelo 2					Modelo 3		
	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
hsTnl	1,12*	1,07	1,17	<0,001	1,29*	1,14	1,47	<0,001	1,29*	1,14	1,47	<0,001
Edad	1,09	1,05	1,12	<0,001	1,07	1,03	1,11	<0,001	1,07	1,03	1,11	<0,001
Revasc. Quirúrgica previa					3,55	1,18	10,71	0,024	3,55	1,18	10,71	0,024
Insuf. Cardíaca previa					3,09	1,27	7,51	0,013	3,09	1,27	7,51	0,013
HDL colesterol					1,04	1,01	1,08	0,011	1,04	1,01	1,08	0,011

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 0,1 ng/mL

Tabla 14. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte en pacientes con FG \geq 60 mL/min/1,73m².

	Modelo 1				Modelo 2					Modelo 3		
	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P	RR	IC 95%		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad	1,09	1,06	1,11	<0,001	1,07	1,04	1,10	<0,001	1,07	1,04	1,10	<0,001
DM					1,86	1,10	3,13	0,020	2,16	1,31	3,55	0,003
FA previa					2,43	1,37	4,30	0,002	2,34	1,31	4,17	0,004
FEVI < 40%					2,89	1,64	5,07	<0,001	2,95	1,68	5,18	<0,001
Insuf. Cardíaca previa					1,79	1,04	3,08	0,036				
NT-proBNP					1,03*	1,02	1,03	<0,001	1,03*	1,02	1,04	<0,001
Antialdosterónicos									2,41	1,34	4,34	0,003

Abreviaturas: similar a Tablas 4 y 6.

* Incremento en el riesgo por cada aumento de 100 pg/mL

Tabla 15. Análisis multivariado mediante regresión de Cox de la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte en pacientes con FG < 60 mL/min/1,73m².

DISCUSIÓN

La enfermedad coronaria tiene una alta prevalencia en países de nuestro entorno. Investigaciones recientes indican que, en España, hasta el 4,9% de la población mayor de 40 años está diagnosticada de cardiopatía isquémica (227), y a pesar de ello no existe a día de hoy un biomarcador ideal y unánimemente aceptado para estratificar el riesgo en estos pacientes. Sin embargo, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre enfermedad coronaria estable, reflejan la importancia de la valoración pronóstica en el manejo de estos casos, porque permitiría identificar a los individuos de mayor riesgo que potencialmente podrían beneficiarse de una estrategia terapéutica más agresiva (79).

La Tn detectada con métodos de alta sensibilidad ha sido en los últimos años objeto de múltiples investigaciones fuera del SCA, para intentar encontrarle una utilidad en la práctica clínica diaria.

Características basales de la población y su relación con la hsTnI

Cuando buscamos el valor pronóstico de un biomarcador plasmático en pacientes con cardiopatía isquémica crónica tenemos que ser conscientes de que estamos ante una población con unas características clínicas particulares. Es frecuente la presencia de factores de riesgo clásicos, como la HTA o la DM (que en nuestro estudio estaban presentes en el 64% y el 24% de los pacientes respectivamente) y la coexistencia o el antecedente de otras patologías cardiovasculares, que son más frecuentes que en la población sin cardiopatía isquémica. En nuestra población una proporción importante de pacientes padecían fibrilación auricular (6,6%), tenían una disfunción ventricular al menos moderada con FEVI < 40% (7,3%), y/o tenían antecedentes de insuficiencia cardiaca (11,9%).

Los pacientes incluidos en nuestro estudio recibían en su mayoría un tratamiento médico óptimo, con antiagregantes, estatinas, IECAS o ARA-II y betabloqueantes, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica y grupos de expertos (79). El porcentaje de ellos tratados con cada uno de estos grupos terapéuticos es muy similar al recogido en un reciente registro nacional sobre pacientes ambulantes con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica. Como única diferencia relevante, observamos que en nuestro grupo el porcentaje de pacientes con IECAS era mayor (62% vs 43%), a expensas de un menor porcentaje de tratamiento con ARA-II (15% vs 31%). La mediana de colesterol LDL de 77 mg/dL es reflejo de un probable buen cumplimiento global de la medicación.

La presencia de comorbilidades cardiológicas y de factores de riesgo cardiovascular clásicos se han asociado con niveles elevados de hsTn (204,210,211) fuera del contexto de un SCA, y por otra parte han demostrado también relación con un mayor riesgo de eventos adversos en la evolución. Por ello, pueden comportarse como factores de confusión a la hora de analizar el valor pronóstico de la hsTn, algo que debemos tener en cuenta realizando un análisis multivariado con modelos adecuados. En nuestra población también era más frecuente la presencia de comorbilidades en el grupo de enfermos con hsTnI positiva, y en concordancia con ello, también estos pacientes recibían con mayor frecuencia tratamiento con anticoagulantes, IECAS, antialdosterónicos y otros diuréticos.

La proporción de enfermos con hsTnI positiva en nuestra población fue del 63,9%. Otros trabajos describen valores detectables de hsTn en un mayor número de pacientes, incluso en algunos estudios en cifras cercanas al 100% (217), aunque debemos recordar que cada método analítico tiene una sensibilidad concreta y límites de referencia propios que han sido determinados en poblaciones distintas, por lo que no es correcto comparar los resultados del valor medido de la hsTn con diferentes métodos analíticos.

Los pacientes con hsTnI > 0 tenían un FGRe significativamente más bajo. Estudios previos ya han relacionado niveles más altos de hsTn con una peor función renal, tanto en

pacientes con cardiopatía isquémica (203,217,222), como incluso en la población general (163,204,206,210). La etiología de esta mayor elevación persistente de hsTn en pacientes con ERC no es del todo conocida, y sigue siendo objeto de muchas investigaciones. Probablemente la causa de la misma sea multifactorial. Por una parte, se describe un posible daño directo en las células del miocardio por toxicidad urémica directa (228). Por otra parte, es conocido que los pacientes con ERC tienen una alta carga de aterosclerosis coronaria, incluso estando asintomáticos para angina, y la elevación de la Tn podría ser secundaria a cierto grado de isquemia crónica tanto micro como macrovascular (229,230). Finalmente, un mecanismo que parece lógico teniendo en cuenta la fisiopatología de la insuficiencia renal sería una disminución del aclaramiento de las moléculas de Tn que normalmente circulan por el torrente sanguíneo (231–233). Sin embargo, estudios en enfermos en hemodiálisis apoyan con más consistencia la teoría de que, al menos en este subgrupo de pacientes con ERC terminal, el aumento de los niveles circulantes de Tn se debe principalmente a una mayor liberación de la misma por las células miocárdicas, en relación con daño cardíaco secundario a la propia insuficiencia renal avanzada (234,235).

Riesgo de de eventos en el seguimiento

Una población con cardiopatía isquémica crónica no está solo expuesta a desarrollar complicaciones cardiovasculares. En este trabajo, un gran número de pacientes sufrieron varios eventos del objetivo combinado de recurrencia de episodios isquémicos agudos, insuficiencia cardíaca o muerte, que pueden en algunos casos tener fisiopatologías muy distintas. Y es que si examinamos las causas de muerte, los eventos cardiovasculares suponen solo el 24,7 % del total.

En nuestra población, tener niveles detectables de hsTnI no se asoció con mayor riesgo de eventos isquémicos aislados en el seguimiento (eventos cardiológicos o cerebrovasculares). Los factores que mostraron asociación independiente con el desarrollo de este objetivo fueron la edad, la presencia de de HTA, el antecedente de

insuficiencia cardiaca, el haber tenido previamente un IAMCEST en lugar de un SCASEST, el número de arterias coronarias enfermas y los niveles de colesterol LDL. El tratamiento con estatinas resultó ser un factor protector de la aparición de eventos isquémicos agudos. En la literatura encontramos resultados similares, con varias publicaciones que no muestran asociación independiente de la elevación de hsTn con el riesgo aislado de IAM (216,217,221). Sin embargo, otros artículos sí señalan un aumento de riesgo de IAM e ictus con niveles basales más elevados de hsTn (218,223,236).

En cuanto al riesgo de presentar en la evolución el objetivo de insuficiencia cardiaca o muerte, en esta población muchas variables tuvieron valor predictor en el análisis univariado, como la DM, HTA, los antecedentes de eventos cerebrovasculares, de cirugía cardiaca de revascularización coronaria, de fibrilación auricular, de disfunción ventricular al menos moderada y de insuficiencia cardiaca. También tenían más eventos en el seguimiento los pacientes con menor FGRe, mayores niveles de NT-proBNP, hsPCR y hsTnI. Los pacientes tratados con anticoagulantes, nitratos y diuréticos (distintos a los antialdosterónicos) tenían igualmente más riesgo de fallecer o padecer insuficiencia cardiaca. Sin embargo, como ya hemos explicado, es muy importante interpretar estas observaciones con un análisis multivariado, que nos va a desenmascarar errores debidos a sesgos de confusión. Y es que el hecho de estar bajo tratamiento con diuréticos, nitratos o anticoagulantes no es la causa de mayor riesgo de muerte o insuficiencia cardiaca, sino que se asocia a mayores comorbilidades (en general presencia de fibrilación auricular, datos clínicos de insuficiencia cardiaca avanzada o alta carga de enfermedad coronaria con angina persistente), que son las que realmente confieren un peor pronóstico clínico. En el análisis multivariado de esta Tesis, que incluía las variables clínicas, analíticas y de tratamiento que habían resultado significativas en el análisis univariado, permanecieron solo como variables predictoras de riesgo independientes la hsTnI, la edad, la DM, la FEVI < 40%, el antecedente de insuficiencia cardiaca, el menor FGRe, el NT-proBNP y el tratamiento con antialdosterónicos, mientras que el tratamiento con betabloqueantes resultó ser un factor protector. Estos resultados sí son concordantes con los de otros

autores, que también han demostrado en grandes poblaciones de pacientes con CIE que la hsTn es un factor predictor independiente de muerte e insuficiencia cardíaca (203,216–218,221). Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones recogen datos de poblaciones de ensayos clínicos, en los que hay un sesgo real en la selección de pacientes, que está marcada por el objetivo del ensayo inicial. Son trabajos realizados con anterioridad al presente estudio. Así, estas poblaciones eran tratadas menos frecuentemente con betabloqueantes, estatinas y moduladores del sistema renina-angiotensina (216–218) o excluían pacientes con FEVI < 40% (217). Por el contrario, en este trabajo no se excluían pacientes con disfunción ventricular, y como hemos descrito, los enfermos recibían el tratamiento recomendado en las guías clínicas para CIE.

Finalmente, considerando el objetivo combinado de recurrencia de eventos isquémicos agudos, muerte o insuficiencia cardíaca, se observa que si bien en el análisis univariado la hsTn es predictora de riesgo, al controlar este resultado en el análisis multivariado, los niveles de hsTn salen del modelo. Probablemente esto se debe a la incapacidad de la hsTn para predecir eventos isquémicos agudos.

La explicación fisiopatológica del mecanismo por el cual la hsTn tiene valor pronóstico en los pacientes con CIE ha sido objeto de debate. Extrapolando lo que ocurre en el contexto del SCA, se ha sugerido que la elevación de hsTn es secundaria a cierto grado de “isquemia silente” y que los valores de este biomarcador reflejan la extensión y severidad de la enfermedad coronaria subyacente. En nuestro estudio sí es más frecuente la ausencia de revascularización completa, y es mayor el número de vasos enfermos en los pacientes que tenían la hsTn positiva. Sin embargo, se ha observado en algún trabajo que la relación de los niveles de Tn en plasma con la mayor extensión y severidad de la aterosclerosis coronaria en la angiografía era mucho menos potente tras ajustar el resultado por la presencia de factores de riesgo clásicos (237). Korosoglou et al estudiaron la relación entre los niveles de hsTnT y las características de la placa de ateroma en el angioTAC coronario en pacientes con angina estable, observando que los valores de la hsTnT eran mucho mayores en los casos con más carga de placa blanda o no calcificada,

sugiriendo que las elevaciones de la Tn puedan ser debidas a “microembolizaciones” silentes de estas placas de ateroma no calcificadas, más vulnerables (212). Por otra parte, investigaciones en pacientes sometidos a pruebas de esfuerzo han intentado relacionar elevaciones de la hsTn con mayor grado de isquemia inducible, pero los resultados son contradictorios (238,239). A pesar de todas estas observaciones, todavía a día de hoy el único uso clínico aceptado de la hsTn es en el contexto del diagnóstico del SCA. Sin embargo, en pacientes con CIE hemos visto que la hsTn no predice el desarrollo de eventos isquémicos agudos, por cuanto no parece que su papel predictor en CIE esté relacionado con la isquemia.

En este sentido, se han propuesto otros mecanismos fisiopatológicos distintos al de la isquemia miocárdica para explicar el peor pronóstico de los pacientes con mayores elevaciones de la hsTn (240–242). Podría existir daño miocárdico secundario a agresiones externas por factores desconocidos, o bien cardiopatía estructural tan sutil que no fuera detectable clínicamente ni por técnicas de imagen, pero que conllevarían un aumento de muerte o daño celular directo en el miocardio. Las mayores concentraciones de hsTn serían el reflejo de cierto grado de fibrosis e hipertrofia miocárdica, que progresivamente se podría traducir en disfunción sistólica, diastólica o mayor riesgo de arritmias cardíacas. Esta interpretación cuadraría más con el hecho de que la hsTn es principalmente predictora de muerte e insuficiencia cardíaca, y no de eventos isquémicos agudos, tal y como se ha demostrado en esta Tesis y en publicaciones previas.

Influencia de la función renal en el valor pronóstico de la hsTn

Como ya hemos visto previamente, una función renal deteriorada se asocia a niveles de hsTn más elevados, fuera del contexto de un SCA. Para estudiar con más detenimiento la influencia de la ERC en el valor pronóstico de la hsTn en nuestra población, se dividió a la misma en 2 grupos: pacientes con y sin insuficiencia renal, definidos como pacientes con FGRe $< y \geq 60$ mL/min/1,73 m² respectivamente.

Como la hsTnI solo había demostrado ser factor predictor independiente de insuficiencia cardíaca o muerte, nos centramos en este objetivo. En el análisis univariado tanto por Kaplan Meier (log Rank-Test) como por regresión de Cox, se observa que los pacientes con hsTnI positiva tienen más riesgo de fallecer o padecer insuficiencia cardíaca en la evolución, tanto en el grupo de $\text{FGRe} \geq 60$ como en el de $\text{FGRe} < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$. Sin embargo, en el análisis univariado según el modelo de Cox, la hsTnI analizada como variable cuantitativa solo fue predictora de eventos adversos en el subgrupo de pacientes con $\text{FGRe} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. En el análisis multivariado en este subgrupo de pacientes, se observa de nuevo que la hsTnI predice de forma independiente el riesgo de muerte o insuficiencia cardíaca. Cuando hicimos el análisis multivariado en pacientes con $\text{FGRe} < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ con la hsTnI como variable cualitativa, ésta no tuvo valor pronóstico independiente. Por lo tanto, en este estudio sobre pacientes con CIE, se demuestra que la hsTnI deja de tener valor pronóstico sobre el riesgo de muerte o insuficiencia cardíaca en el grupo de pacientes con $\text{FGRe} < 60 \text{ ml/min/1,72 m}^2$. Sin embargo sí lo tiene, junto con otras variables en los pacientes con función renal normal.

Estos datos no coinciden con los publicados en la literatura sobre el valor pronóstico de la hsTn en pacientes con ERC. Un trabajo publicado sobre población con ERC en estadios iniciales (casos seleccionados del estudio PREVEND), muestra que los niveles de hsTnT son predictores independientes de eventos cardiovasculares (episodios coronarios agudos o “subagudos”, o necesidad de revascularización coronaria), tras controlar para el FGRe , albuminuria, edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular (243). En este mismo sentido, un estudio con cerca de 3500 pacientes con ERC moderada-severa de la “Chronic Renal Insufficiency Cohort” (CRIC), mostró una fuerte e independiente asociación con los niveles de hsTnT y el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca (244). Sin embargo, no se deben comparar directamente estos resultados con los de la presente Tesis, ya que se trata de poblaciones diferentes: en nuestro caso es un subgrupo de pacientes con CIE, mientras que en los otros se trata de poblaciones

seleccionadas por su deterioro de la función renal, y sin diagnóstico previo de enfermedad coronaria. En resumen, se necesitan más estudios para aclarar el significado de los niveles de hsTn, y su valor pronóstico en pacientes con CIE y más o menos grado de insuficiencia renal crónica.

Limitaciones

Hay que destacar ciertas limitaciones de este estudio:

- 1) El hecho de excluir los pacientes inestables durante los primeros días después del SCA puede suponer un cierto sesgo de selección, por que probablemente se trata de pacientes que a medio plazo tienen un peor pronóstico. A pesar de ello, una importante proporción de pacientes tenían disfunción ventricular izquierda y otras comorbilidades cardiológicas destacables como el antecedente de insuficiencia cardiaca o fibrilación auricular.
- 2) La medicación de los pacientes sólo se verificó en el momento de la primera visita a los 6 meses del evento índice. Este tratamiento pudo haber sido modificado en el seguimiento a criterio de otros médicos. También es conocido que no siempre los pacientes lo cumplen bien (sobre todo teniendo en cuenta que se trata de pacientes polimedicados), aunque esta es una limitación común a todos los estudios observacionales.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con CIE de una población no seleccionada, que reciben un tratamiento médico óptimo según las guías de práctica clínica, tienen frecuentemente hsTnI detectable en sangre, y esto se asocia con la presencia de comorbilidades cardiovasculares y con un menor FGRe.
2. Los niveles plasmáticos de hsTnI son predictores de insuficiencia cardíaca y muerte, pero no de eventos isquémicos agudos de manera aislada.
3. Los valores en sangre de hsTnI en pacientes con CIE predicen el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte de manera independiente, controlando por un gran número de variables clínicas, de tratamiento, analíticas e incluso biomarcadores que ya han demostrado tener un marcado valor pronóstico, como el NT-proBNP.
4. En pacientes con FGRe $< 60 \text{ mL/min /1,73 m}^2$, la hsTnI no tiene valor pronóstico sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte, mientras que este valor pronóstico se mantiene, de manera independiente, en pacientes con función renal normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucena Romero J, Gacía-Pavía P, Suárez-Mier MP, Alonso Pulpón L. Atlas Clínico-Patológico de Enfermedades Cardiovasculares. Ed: Esmon Publicidad, S.A. 2013.
2. KEYS A. Atherosclerosis: a problem in newer public health. J Mt Sinai Hosp N Y. 1953 Jan;20(2):118–39.
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
4. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - Epidemiological update 2015. Eur Heart J. 2015;36(40):2696–705.
5. Tuñón J, Martín-Ventura JL, Gómez-Hernández A et al. Etiopatogenia y correlaciones clínicas de la aterotrombosis. En: Ejido J, Tuñón J, López-Bescós L (editores). Aterotrombosis: De la disfunción endotelial a la regeneración miocárdica. Editorial Línea de Comunicación, Madrid, 2004:19-37.
6. Falk E, K.Shah P, Fuster V. Aterotrombosis y placas propensas a la trombosis. En: Fuster V, Wayne Alexander R, O'Rourke RA. HURST. El Corazón. Cardiopatía coronaria e hipertensión arterial. 11ª Edición. McGraaw-Hill/Interamericana. 2014.
7. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA. 2004 Jun 9;291(22):2727–33.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
9. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. Circulation. 2000 Jul 25;102(4):374–9.

10. Nota de prensa del INE. Defunciones según la causa de muerte, año 2014. 2014.
11. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 26;169(19):1762–6.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):399–410.
13. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Jul 22;341(4):226–32.
14. Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al (editors). Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular Medicine. 10th Edition. Elsevier Saunders. 2015
15. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, D'Agostino RB, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1544–50.
16. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Mar;67(2):139–44.
17. Maron D, Boden W. Why Optimal Medical Therapy Should Be a Universal Standard of Care. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):774–6.
18. Bittner V, Bertollet M, Barraza Felix R, Farkouh ME, Goldberg S, Ramanathan KB, et al. Comprehensive cardiovascular risk factor control improves survival: The BARI 2D trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):765–73.
19. Deedwania PC, Carbajal E V. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. *Arch Intern Med*. 1991 Dec;151(12):2373–82.
20. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 6;135(9):801–11.
21. Alonso JJ, Muñiz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE

- Study. *Rev española Cardiol* (English ed). 2015 Aug;68(8):691–9.
22. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosua R, Arós F, de los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES Study group. *Eur J Epidemiol*. 1999 Apr;15(4):323–30.
 23. Fernández-de-Bobadilla J, López-de-Sá E. Carga económica y social de la enfermedad coronaria. *Rev Española Cardiol Supl*. 2013;13:42–47. V8.
 24. Sicras-Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. [Morbi-mortality and use of recourses after acute coronary syndrome in a Spanish population]. *Rev clínica española*. 2011 Dec;211(11):560–71.
 25. Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martínez V, Bueno H, Fácila L, Alegría E, et al. Tendencias en factores de riesgo y tratamientos de pacientes con cardiopatía isquémica estable atendidos en consultas de cardiología entre 2006 y 2014. *Rev Española Cardiol*. 2016;69(4):401–7.
 26. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636–48.
 27. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1262–75.
 28. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 18;118(4):620–36.
 29. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. Jan;11(5):1223–30.
 30. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med*. 2002 Nov;8(11):1227–34.
 31. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*.

- 2003 Dec 11;349(24):2316–25.
32. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1997 Sep 4;80(5A):5E–9E.
 33. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115–26.
 34. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-8.
 35. Henry PD, Chen CH. Inflammatory mechanisms of atheroma formation. Influence of fluid mechanics and lipid-derived inflammatory mediators. *Am J Hypertens.* 1993 Nov;6(11 Pt 2):328S–334S.
 36. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994 Jan;89(1):36–44.
 37. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006 May 16;113(19):2335–62.
 38. Benozzi S, Coniglio RI. Atherosclerosis: biomarcadores plasmáticos emergentes. *Acta bioquímica clínica Latinoam.* 2010;44(3):317–28.
 39. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):499–511.
 40. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev española Cardiol.* 2009 Jul;62(6):677–88.
 41. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res.* 2001 Jan;24(2):163–76.

42. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala M V, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913–9.
43. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1194–7.
44. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1897–908.
45. Lawlor DA, Harbord RM, Timpson NJ, Lowe GDO, Rumley A, Gaunt TR, et al. The association of C-reactive protein and CRP genotype with coronary heart disease: findings from five studies with 4,610 cases amongst 18,637 participants. *PLoS One*. 2008 Jan;3(8):e3011.
46. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis--chicken or egg? *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1953–5.
47. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1813–8.
48. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. Jan;17(6):1019–25.
49. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):425–8.
50. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):973–9.
51. Sung K-C, Ryu S, Chang Y, Byrne CD, Kim SH. C-reactive protein and risk of cardiovascular and all-cause mortality in 268 803 East Asians. *Eur Heart J*. 2014 Jul 14;35(27):1809–16.

52. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005 Jul 5;112(1):25–31.
53. Rifai N, Buring JE, Lee I-M, Manson JE, Ridker PM. Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Ann Intern Med*. 2002 Apr 2;136(7):529–33.
54. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Feb;55(2):648–58.
55. Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D’Agostino R, O’Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008 Nov;1(2):92–7.
56. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2010 Jan 9;375(9709):132–40.
57. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 6;151(7):483–95.
58. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1310–20.
59. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 10;165(18):2063–8.
60. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2006 Jul 10;166(13):1368–73.

61. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 2004 Apr 1;350(14):1387–97.
62. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1139–47.
63. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA, Kapeliovich MR, Markiewicz W, Levy Y, et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2003 Dec 15;115(9):695–701.
64. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):962–8.
65. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002 Jan 15;89(2):145–9.
66. Nikfardjam M, Müllner M, Schreiber W, Oschatz E, Exner M, Domanovits H, et al. The association between C-reactive protein on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med*. 2000 Mar;247(3):341–5.
67. Tuñón J, Blanco-Colio L, Cristóbal C, Tarín N, Higuera J, Huelmos A, et al. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):434–40.
68. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(5):401–8.

69. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998 Sep 1;98(9):839–44.
70. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 20;39(4):632–7.
71. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004 Sep 28;110(13):1747–53.
72. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1528–36.
73. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2001 Jul 3;104(1):63–7.
74. Arenillas JF, Alvarez-Sabín J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2463–8.
75. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1447–52.
76. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-

- reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.
77. Heart Protection Study Collaborative Group HPSC, Hansson G, Collaboration TERF, Ridker P, Buring J, Rifai N, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet*. Elsevier; 2011 Feb;377(9764):469–76.
 78. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010 Dec 21;122(25):e584-636.
 79. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Hear J*. 34(38):2949–3003.
 80. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 4;94(5):1931–6.
 81. Garlachs CD, Eskafi S, Raaz D, Schmidt A, Ludwig J, Herrmann M, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets. *Heart*. 2001 Dec;86(6):649–55.
 82. Garlachs CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Handschu R, Tomandl B, Stumpf C, et al. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1412–8.
 83. Schönbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001 Nov 6;104(19):2266–8.
 84. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003 Mar

- 20;348(12):1104–11.
85. André P, Prasad KSS, Denis C V, He M, Papalia JM, Hynes RO, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism. *Nat Med*. 2002 Mar;8(3):247–52.
 86. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003 Sep 2;108(9):1049–52.
 87. Hoher B, Liefeldt L, Quaschnig T, Kalk P, Ziebig R, Godes M, et al. Soluble CD154 is a unique predictor of nonfatal and fatal atherothrombotic events in patients who have end-stage renal disease and are on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Apr;18(4):1323–30.
 88. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Atorvastatin decreases elevated soluble CD40L in subjects at high cardiovascular risk. Atorvastatin on inflammatory markers study: a substudy of ACTFAST. *Kidney Int Suppl*. 2008 Dec;(111):S60-3.
 89. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Sasiela WJ, Szarek M, et al. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):386–91.
 90. Semb AG, van Wissen S, Ueland T, Smilde T, Waehre T, Tripp MD, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):275–9.
 91. de Lemos JA, Zirlik A, Schönbeck U, Varo N, Murphy SA, Khera A, et al. Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Oct;25(10):2192–6.

92. Apple FS, Pearce LA, Chung A, Ler R, Murakami MM. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2007 May;53(5):874–81.
93. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* (London, England). 1998 Jan 10;351(9096):88–92.
94. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836–43.
95. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997 Dec 16;96(12):4219–25.
96. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12):1336–42.
97. Gómez Rosso L, Benítez MB, Fornari MC, Berardi V, Lynch S, Schreier L, et al. Alterations in cell adhesion molecules and other biomarkers of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):415–23.
98. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2001 Sep 22;358(9286):971–6.
99. Haim M, Tanne D, Boyko V, Reshef T, Goldbourt U, Leor J, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and long-term risk of acute coronary events in patients with chronic coronary heart disease. Data from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1133–8.

100. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2136–42.
101. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006 Dec 4;98(11A):9P–17P.
102. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23;349(17):1595–604.
103. Galán A, Curós A, Valle V. [Biomarkers for detection and prediction in acute coronary syndrome]. *Med clínica*. Elsevier; 2010 Apr 17;134(11):499–504.
104. Schindhelm RK, van der Zwan LP, Teerlink T, Scheffer PG. Myeloperoxidase: a useful biomarker for cardiovascular disease risk stratification? *Clin Chem*. 2009 Aug;55(8):1462–70.
105. Inoue S, Egashira K, Ni W, Kitamoto S, Usui M, Otani K, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2700–6.
106. Ylä-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, Särkioja T, Yoshimura T, Leonard EJ, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 15;88(12):5252–6.
107. Koyanagi M, Egashira K, Kitamoto S, Ni W, Shimokawa H, Takeya M, et al. Role of monocyte chemoattractant protein-1 in cardiovascular remodeling induced by chronic blockade of nitric oxide synthesis. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2243–8.
108. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998 Aug 27;394(6696):894–7.

109. Hoogeveen RC, Morrison A, Boerwinkle E, Miles JS, Rhodes CE, Sharrett AR, et al. Plasma MCP-1 level and risk for peripheral arterial disease and incident coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Atherosclerosis*. 2005 Dec;183(2):301–7.
110. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto J de P, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1812–8.
111. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Dec;32(7):2057–64.
112. Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Blanco-Colio LM, Martín-Conejero A, Madrigal-Matute J, Vega M, et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int Suppl*. 2008 Dec;(111):S71-4.
113. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Gómez-Hernández A, Muñoz-García B, Vega M, Serrano J, et al. Intensive treatment with atorvastatin reduces inflammation in mononuclear cells and human atherosclerotic lesions in one month. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1796–800.
114. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *Am Heart J*. 2007 May;153(5):881–8.
115. Martín-Reyes R, Franco-Peláez JA, Lorenzo Ó, González-Casaus ML, Pello AM, Aceña Á, et al. Plasma Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1, n-Terminal Fragment of Brain Natriuretic Peptide and Calcidiol Are Independently Associated with the Complexity of Coronary Artery Disease. *PLoS One*. 2016;11(5):e0152816.

116. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003 Nov 11;108(19):2317–22.
117. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000 Apr 18;101(15):1767–72.
118. Koukkunen H, Penttilä K, Kempainen A, Halinen M, Penttilä I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med*. 2001 Feb;33(1):37–47.
119. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2107–13.
120. Thorand B, Kolb H, Baumert J, Koenig W, Chambless L, Meisinger C, et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984-2002. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2932–8.
121. Hung J, McQuillan BM, Chapman CML, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jun;25(6):1268–73.
122. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, Arveiler D, Ferrières J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*. 2003 Nov 18;108(20):2453–9.
123. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*. 2002 Jul 2;106(1):24–30.

124. Chapman CML, McQuillan BM, Beilby JP, Thompson PL, Hung J. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS). *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):414–9.
125. Zirlik A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schönbeck U, Khera A, et al. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Sep;27(9):2043–9.
126. Martin-Ventura JL, Leclercq A, Blanco-Colio LM, Egido J, Rossignol P, Meilhac O, et al. Low plasma levels of HSP70 in patients with carotid atherosclerosis are associated with increased levels of proteolytic markers of neutrophil activation. *Atherosclerosis*. 2007 Oct;194(2):334–41.
127. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thromb J*. 2003 Jul 17;1(1):4.
128. Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 2001 May;39(5):380–4.
129. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002 Dec;95(12):787–96.
130. Lubos E, Schnabel R, Rupprecht HJ, Bickel C, Messow CM, Prigge S, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(2):150–6.
131. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML, et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA*. 2004 Jan 28;291(4):435–41.

132. Futterman LG, Lemberg L. Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A. *Am J Crit Care*. 2002 Mar;11(2):168–72.
133. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):229–37.
134. Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol*. 2008 Jun 16;101(12A):23F–33F.
135. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? *Am J Cardiol*. 2008 Jun 16;101(12A):11F–22F.
136. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1148–55.
137. Albert MA, Glynn RJ, Wolfert RL, Ridker PM. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A2 levels. *Atherosclerosis*. 2005 Sep;182(1):193–8.
138. Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER, Hamamdzcic D, Burgert ME, Li J, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med*. 2008 Oct;14(10):1059–66.
139. Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Effects of the Direct Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Inhibitor Darapladib on Human Coronary Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2008 Sep 9;118(11):1172–82.
140. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, Steen DP, Lukas MA, Tarka E, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Sep 10;312(10):1006–15.

141. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1302–6.
142. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):412–23.
143. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody against oxidized low density lipoprotein may predict progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 1;37(7):1871–6.
144. Mustafa A, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Lefvert AK. Circulating immune complexes in 50-year-old men as a strong and independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2576–81.
145. Berg G, Muzzio ML, Wikinski R, Schreier L. A new approach to the quantitative measurement of dense LDL subfractions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004 Apr;14(2):73–80.
146. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ESG, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med*. 2007 May 1;146(9):640–8.
147. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GDO, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005 Oct 12;294(14):1799–809.
148. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2005 Feb;80(2):219–30.
149. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and

- emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004 Jun 29;109(25 Suppl 1):IV6-19.
150. Doggen CJM, Rosendaal FR, Meijers JCM. Levels of intrinsic coagulation factors and the risk of myocardial infarction among men: Opposite and synergistic effects of factors XI and XII. *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4045–51.
 151. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2001 May 15;103(19):2323–7.
 152. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Rumley A, Lowe GDO. Does fibrinogen add to prediction of cardiovascular disease? Results from the Scottish Heart Health Extended Cohort Study. *Br J Haematol*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 Aug;146(4):442–6.
 153. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis*. 47(3):159–76.
 154. Filatov VL, Katrukha AG, Bulargina T V, Gusev NB. Troponin: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochem Biokhimiia*. 1999 Sep;64(9):969–85.
 155. Camm AJ, F.Luscher T, Serruys PW. *Tratado de Medicina cardiovascular de la ESC*. 2008.
 156. Eggers KM, Lindahl B. Application of Cardiac Troponin in Cardiovascular Diseases Other Than Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem*. 2016;63(1).
 157. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1581–98.
 158. Bardají A, Cediél G, Carrasquer A, de Castro R, Sánchez R, Boqué C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev española Cardiol (English ed)*. 2015 Jun;68(6):469–76.
 159. de Lemos JA. Increasingly sensitive assays for cardiac troponins: a review. *Jama*. 309(21):2262–9.

160. Alcalai R, Planer D, Culhaoglu A, Osman A, Pollak A, Lotan C. Acute coronary syndrome vs nonspecific troponin elevation: clinical predictors and survival analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(3):276–81.
161. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Hear J*. 2011;32(4):404–11.
162. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 56(14):1071–8.
163. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113(16):1958–65.
164. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag*. Dove Press; 2011;7:597–603.
165. Skeik N, Patel DC. A review of troponins in ischemic heart disease and other conditions. *Int J Angiol*. 2007;16(2):53–8.
166. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction. *Curr Atheroscler Rep*. 2016 Mar;18(3):12.
167. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High-sensitivity Cardiac Troponin: From Theory to Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol*. 66(9):687–91.
168. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1471–7.
169. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med*. 2001 Jun;27(6):959–61.
170. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001 Apr 24;103(16):2035–7.
171. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et

- al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2004–9.
172. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2000 Jan;26(1):31–7.
 173. Francis GS, Tang WHW. Cardiac troponins in renal insufficiency and other non-ischemic cardiac conditions. *Prog Cardiovasc Dis*. 47(3):196–206.
 174. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*. 2005 May 3;142(9):786–91.
 175. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992 Jul 16;327(3):146–50.
 176. Heidenreich PA, Alloggiamento T, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA, Melsop K. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):478–85.
 177. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1139–47.
 178. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1651–7.
 179. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1342–9.
 180. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia.

- GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31;335(18):1333–41.
181. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):958–65.
 182. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284(7):835–42.
 183. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA*. 2001 Nov 21;286(19):2405–12.
 184. Diderholm E, Andrén B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: The FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J*. Elsevier; 2002 May 1;143(5):760–7.
 185. Kleiman NS, Lakkis N, Cannon CP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA, et al. Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(6):1044–50.
 186. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. The Oxford University Press; 2016;37(3):267–315.
 187. Hsieh BPC, Rogers AM, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognostic significance of incidental cardiac troponin T elevation in ambulatory patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul study. *Am Heart J*. 2009 Oct;158(4):673–9.

188. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem*. 58(1):54–61.
189. Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012 Nov;58(11):1574–81.
190. Venge P, Johnston N, Lindahl B, James S. Normal Plasma Levels of Cardiac Troponin I Measured by the High-Sensitivity Cardiac Troponin I Access Prototype Assay and the Impact on the Diagnosis of Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1165–72.
191. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):868–77.
192. Hoeller R, Rubini Giménez M, Reichlin T, Twerenbold R, Zellweger C, Moehring B, et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction. *Heart*. 2013 Nov 1;99(21):1567–72.
193. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):858–67.
194. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011 Dec 28;306(24):2684–93.
195. Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildi K, Greenslade JH, Twerenbold R, et al. Validation of High-Sensitivity Troponin I in a 2-Hour Diagnostic Strategy to Assess 30-Day Outcomes in Emergency Department Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1242–9.
196. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour Accelerated Diagnostic Protocol to Assess Patients With Chest Pain Symptoms Using Contemporary Troponins as the Only Biomarker: The ADAPT Trial. *J Am*

- Coll Cardiol. 2012;59(23):2091–8.
197. Lindahl B, Jernberg T, Badertscher P, Boeddinghaus J, Eggers KM, Frick M, et al. An algorithm for rule-in and rule-out of acute myocardial infarction using a novel troponin I assay. *Heart*. 2017 Jan 15;103(2):125–31.
 198. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010 Sep;31(18):2197–204.
 199. Napoli AM, Arrighi JA, Siket MS, Gibbs FJ. Physician discretion is safe and may lower stress test utilization in emergency department chest pain unit patients. *Crit Pathw Cardiol*. 2012 Mar;11(1):26–31.
 200. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, Hoekstra JW, Miller CD. Can the HEART score safely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for major adverse cardiac events? *Crit Pathw Cardiol*. 2011 Sep;10(3):128–33.
 201. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(17):1753–8.
 202. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA*. 2011 Dec;306(24):2684–93.
 203. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Hear J*. 161(1):68–75.
 204. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*. 304(22):2503–12.
 205. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 123(13):1367–76.

206. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *Jama*. 304(22):2494–502.
207. McKie PM, AbouEzzeddine OF, Scott CG, Mehta R, Rodeheffer RJ, Redfield MM, et al. High-sensitivity troponin I and amino-terminal pro--B-type natriuretic peptide predict heart failure and mortality in the general population. *Clin Chem*. 2014 Sep;60(9):1225–33.
208. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, et al. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(5):271–81.
209. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012 Sep 25;126(13):1596–604.
210. Eggers KM, Al-Shakarchi J, Berglund L, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, et al. High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men. *Am Hear J*. 166(3):541–8.
211. Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population. *J Am Coll Cardiol*. 61(18):1906–13.
212. Korosoglou G, Lehrke S, Mueller D, Hosch W, Kauczor HU, Humpert PM, et al. Determinants of troponin release in patients with stable coronary artery disease: insights from CT angiography characteristics of atherosclerotic plaque. *Heart*. 97(10):823–31.
213. Carda R, Aceña Á, Pello A, Cristóbal C, Tarín N, Huelmos A, et al. The Prognostic Value of High-Sensitive Troponin I in Stable Coronary Artery Disease Depends on Age and Other Clinical Variables. *Cardiology*. 2015;132(1):1–8.

214. Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation*. 123(24):2811–8.
215. Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, Toda K, Hara T, Iwasaki T, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in essential hypertension. *J Cardiol*. 58(3):226–31.
216. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2538–47.
217. Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Rosjo H, Saltyte Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 61(12):1240–9.
218. Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, DeFilippi CR, Schiller NB, Whooley MA. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA Intern Med*. 173(9):763–9.
219. Donald S C Ang MPCKEDCLAS. Original article: The prognostic value of high sensitivity troponin T 7 weeks after an acute coronary syndrome. *Heart*. BMJ Group; 2012;98(15):1160.
220. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HEA, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL, et al. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Aug 13;373(7):610–20.
221. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116(17):1907–14.
222. Schulz O, Reinicke M, Berghoefer GH, Bensch R, Kraemer J, Schimke I, et al. High-sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI) values in patients with stable cardiovascular disease: an initial foray. *Clin Chim Acta*. 411(11–12):812–7.

223. White HD, Tonkin A, Simes J, Stewart R, Mann K, Thompson P, et al. Association of Contemporary Sensitive Troponin I Levels at Baseline and Change at 1 Year With Long-Term Coronary Events Following Myocardial Infarction or Unstable Angina: Results From the {LIPID} Study (Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemi. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):345–54.
224. McKie PM, Heublein DM, Scott CG, Gantzer M Lou, Mehta RA, Rodeheffer RJ, et al. Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clin Chem*. 2013 Jul;59(7):1099–107.
225. Eggers KM, Lagerqvist B, Oldgren J, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. *Am Hear J*. 2008;156(3):588–94.
226. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Hear J*. 2012;33(14):1787–847.
227. Gomez-Doblas JJ, Muniz J, Martin JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation in Spain. OFRECE Study Results. *Rev Esp Cardiol*.
228. Dikow R, Hardt SE. The Uremic Myocardium and Ischemic Tolerance. *Circulation*. 2012;125(10).
229. Chonchol M, Whittle J, Desbien A, Orner MB, Petersen LA, Kressin NR. Chronic Kidney Disease Is Associated with Angiographic Coronary Artery Disease. *Am J Nephrol*. 2007 Nov 29;28(2):354–60.
230. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2003;108(17).
231. Bozbas H, Korkmaz ME, Atar I, Eroglu S, Ozin B, Yildirim A, et al. Serum levels of cardiac enzymes before and after renal transplantation. *Clin Cardiol*. 2004

Oct;27(10):559–62.

232. Wu AH, Feng YJ, Roper L, Herbert K, Schweizer R. Cardiac troponins T and I before and after renal transplantation. *Clin Chem*. 1997 Feb;43(2):411–2.
233. Parikh RH, Seliger SL, deFilippi CR. Use and interpretation of high sensitivity cardiac troponins in patients with chronic kidney disease with and without acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2015 Mar;48(4–5):247–53.
234. Dasselaar JJ, Slart RHJA, Knip M, Pruim J, Tio RA, McIntyre CW, et al. Haemodialysis is associated with a pronounced fall in myocardial perfusion. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb 7;24(2):604–10.
235. Kumar N, Michelis MF, DeVita M V., Panagopoulos G, Rosenstock JL. Troponin I levels in asymptomatic patients on haemodialysis using a high-sensitivity assay. *Nephrol Dial Transplant*. Oxford University Press; 2011 Feb 1;26(2):665–70.
236. McQueen MJ, Kavsak PA, Xu L, Shestakovska O, Yusuf S. Predicting myocardial infarction and other serious cardiac outcomes using high-sensitivity cardiac troponin T in a high-risk stable population. *Clin Biochem*. 2013 Jan;46(1–2):5–9.
237. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. High-Sensitivity Troponin T Level and Angiographic Severity of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2011 Sep 1;108(5):639–43.
238. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J*. 2008 May 21;30(2):162–9.
239. Rosjo H, Kravdal G, Hoiseth AD, Jorgensen M, Badr P, Roysland R, et al. Troponin I Measured by a High-Sensitivity Assay in Patients with Suspected Reversible Myocardial Ischemia: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 Study. *Clin Chem*. 2012 Nov 1;58(11):1565–73.
240. Omland T, White HD. State of the Art: Blood Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):165–76.

241. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jun 14;57(24):2406–8.
242. Omland T. New features of troponin testing in different clinical settings. *J Intern Med*. 2010 Sep 8;268(3):207–17.
243. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van Pelt LJ, Kootstra JE, et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J*. 2012 Sep 2;33(18):2272–81.
244. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, Christenson RH, deFilippi CR, Deo R, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 1;26(4):946–56.